



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



## *Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*«Αντιθρομβωτική αγωγή σε άτομα με κολπική μαρμαρυγή, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Προοπτική μελέτη παρατήρησης από έξι μονάδες αιμοκάθαρσης στην Ελλάδα, βιβλιογραφική ανασκόπηση και παρουσίαση νέων δεδομένων σχετικά με τη χρήση των DOACs»*

υπό

**ΣΟΦΙΑ ΧΡ. ΞΗΡΟΜΕΡΙΤΗ**

Νεφρολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

*«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»*

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπων:** Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας,  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Γιαμούζης Γρηγόριος, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Παππάς Κωνσταντίνος, Δν/της ΕΣΥ Καρδιολογίας Β΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής ΠΓΝΙ, Υπεύθυνος Μονάδας Εμφραγμάτων

**Αναπληρωματικό μέλος:**

Ματσάγκας Μιλτιάδης, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

**“Antithrombotic therapy in hemodialysis patients with atrial fibrillation. Prospective observational study of six hemodialysis units in Greece, review of the literature and new data on the usage of DOACs”**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

**Γρηγόριος Γιαμούζης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας - (Επιβλέπων)

**Μιλτιάδης Ματσάγκας**, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο  
Θεσσαλίας

**Φώτιος Ζαρζουλάς**, Νεφρολόγος, επιμελητής Β' MTN Γρεβενών

**Ηλίας Μακρόπουλος**, Νεφρολόγος ιδιώτης

**Μιχαήλ Τακούλας**, Νεφρολόγος, Κοργιαλέναιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ Νοσοκομείο

## ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

**KM:** Κολπική Μαρμαρυγή

**XNN:** Χρόνια Νεφρική Νόσος

**ΤΣΧΝΝ:** Τελικό Στάδιο Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

**DOACs:** άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά

**BKA:** ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

**eGFR:** estimated Glomerular Filtration Rate

**CrCl:** Creatinine Clearance

**ΑΜΚ:** αιμοκάθαρση

**HxMB:** ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους

**ASA:** ακετυλοσαλικυλικό οξύ

## Περίληψη

### Εισαγωγή

Ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής αγγίζει το 0,5% του παγκόσμιου πληθυσμού. Στη χρόνια νεφρική νόσο το ποσοστό αυτό αυξάνει, με ποσοστά έως 20% στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Οι δυο τους έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, ενώ ο συνδυασμός τους αυξάνει σημαντικά τα περιστατικά θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Η χρήση των αντιθρομβωτικών ως θεραπεία για την κολπική μαρμαρυγή, συνοδεύεται από παρενέργειες, η σημαντικότερη εκ των οποίων είναι η αιμορραγία. Στην ουραιμία δε, που από μόνη της συμβάλλει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επεισοδίων, η χρήση ή μη αντιθρομβωτικού, ως θεραπεία για την κολπική μαρμαρυγή, είναι κάτι που προβληματίζει τους ειδικούς. Τα τελευταία χρόνια, πλην των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ, που χρησιμοποιούνταν σχεδόν αποκλειστικά στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, εξετάζεται και η χορήγηση των νέων, από του στόματος, αντιπηκτικών (DOACs).

### Σκοπός

Η παρούσα διπλωματική στοχεύει στην ανασκόπηση δεδομένων και μελετών, σχετικά με τη χρήση των DOACs στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, καθώς και στη συλλογή στατιστικών στοιχείων, που αφορούν τη χρήση αντιθρομβωτικών, τη συννοσηρότητα και τα ποσοστά θρομβοεμβολικών ή/και αιμορραγικών επεισοδίων σε έναν μικρό αριθμό αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με κολπική μαρμαρυγή, σε μονάδες αιμοκάθαρσης στην Ελλάδα.

### Μέθοδος

Ελέγχθηκαν δημοσιευμένα άρθρα, τα οποία αφορούσαν τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου για τη χρήση των DOACs σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, καθώς και αναδρομικές μελέτες, για τη χρήση των DOACs σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή και τη σύγκρισή τους, κυρίως με τη βαρφαρίνη.

Στη συλλογή δεδομένων από αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στην Ελλάδα, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχουν ταυτόχρονα κολπική μαρμαρυγή. Συλλέχθηκαν δεδομένα για τη συννοσηρότητα, τις συνθήκες αιμοκάθαρσης, τα

αντιθρομβωτικά που λαμβάνουν, εν γένει αλλά και για τη θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής, το ιστορικό θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αιμορραγιών, τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή, που θα μπορούσε να συμβάλλει στο συνολικό κίνδυνο ισχαιμικών ή/και αιμορραγικών επεισοδίων, καθώς και νέα θρομβοεμβολικά ή αιμορραγικά επεισόδια, που συνέβησαν κατά τη διάρκεια παρακολούθησης αυτών των ασθενών, σε διάστημα 14 μηνών.

## **Αποτελέσματα**

Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αρκετά αμφιλεγόμενα ως προς τη χρήση των DOACs στους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η απιξαμπάνη, λόγω μικρότερου νεφρικού μεταβολισμού, σε σχέση με τα υπόλοιπα DOACs, είναι και το DOAC που χρησιμοποιείται σε μεγαλύτερο ποσοστό στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Στις ΗΠΑ έχει πάρει έγκριση για χορήγηση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, σε πλήρη δόση (5mg δις ημερησίως), με κατάταξη IIb. Σε μικρές μελέτες, για έλεγχο φαρμακοκινητικής της, έχει φανεί, ωστόσο, πιο ασφαλής η χορήγηση 5mg άπαξ ημερησίως. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη φάνηκε εξίσου αποδοτική με τη βαρφαρίνη, με μικρότερο κίνδυνο αιμορραγιών και θανάτων. Η ριβαροξαμπάνη, με το μικρότερο νεφρικό μεταβολισμό μετά την απιξαμπάνη, έχει δοκιμαστεί λιγότερο, με, πάλι αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Έχει, επίσης, λάβει έγκριση στις ΗΠΑ για χορήγησή της σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, σε μικρότερη δόση και με μικρότερο δείκτη ένδειξης. Η νταμπιγκατράνη, μέχρι στιγμής, δε φαίνεται να υπερτερεί, σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K, στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ με τη χορήγησή της αυξάνει ο αριθμός των αιμορραγιών. Η εντοξαμπάνη δεν έχει ελεγχθεί ακόμη για τη δραστηριότητα και ασφάλειά της στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Από τους αιμοκαθαιρόμενους των ελληνικών μονάδων που ελέγχθηκαν, ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής υπολογίζεται κατά μέσο όρο στο 14,7%. Από τους 72 ασθενείς, το 50% ελάμβανε ασενοκουμαρόλη, ως αντιθρομβωτικό για την κολπική μαρμαρυγή, 6,9% ελάμβανε απιξαμπάνη σε πλήρη δόση, 4,2% δεν έπαιρνε κάποιο αντιθρομβωτικό για την κολπική μαρμαρυγή, ενώ οι υπόλοιποι ελάμβαναν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ή μονοθεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ. 16,7% των ασθενών είχε ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου, ενώ 15,3% είχε ιστορικό μείζονος αιμορραγίας. Κατά την παρακολούθησή τους, το διάστημα των 14 μηνών, 4,2% των ασθενών εμφάνισε σοβαρή αιμορραγία (κεντρικού νευρικού συστήματος ή

γαστρεντερικού) και 13,9% αυτών κάποιο νέο θρομβοεμβολικό επεισόδιο (ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμία μυοκαρδίου ή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση).

## **Συμπεράσματα**

Η χρήση αντιθρομβωτικών σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή αποτελεί ως σήμερα γρίφο για τους νεφρολόγους και καρδιολόγους. Η χορήγηση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ σ' αυτούς τους ασθενείς έχει αποδειχτεί αποτελεσματική ως τώρα, αλλά με ανάλογες σοβαρές και, ενίοτε, θανατηφόρες παρενέργειες. Τα DOACs προστέθηκαν στη θεραπεία της ΚΜ στους αιμοκαθαιρόμενους, βάσει μελετών παρατήρησης. Η απιξαμπάνη φαίνεται πως είναι ισάξια της βαρφαρίνης στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σ' αυτή την κατηγορία ασθενών, με λιγότερες παρενέργειες. Δεν υπάρχουν, όμως, μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου, που να ασχολούνται με την δραστικότητα και αποτελεσματικότητα των DOACs στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

**Λέξεις- Κλειδιά: κολπική μαρμαρυγή, χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, αιμοκάθαρση, DOACs**

## **Abstract**

### **Introduction**

The prevalence of atrial fibrillation is 0.5% in the world population. That percentage increases in patients with chronic kidney disease, with atrial fibrillation reaching even 20% in patients on dialysis. Both atrial fibrillation and chronic kidney disease have common risk factors and their combination increases the thromboembolic risk. Anticoagulation usage on atrial fibrillation comes with side effects, the most serious being haemorrhage. In uremia, which alone comes with haemorrhagic risk, the usage of antithrombotic, as treatment in atrial fibrillation, puzzles the experts. During the last years, besides the Vitamin K antagonists that are being used almost exclusively as an antithrombotic in dialysis patients with atrial fibrillation, the usage of direct oral anticoagulation is being examined.

### **Purpose**

The purpose of the current paper is the review of data and trials regarding the usage of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation on dialysis, as well statistical analysis of data of a small group of dialysis patients with atrial fibrillation in Greek hemodialysis units.

### **Method**

Published articles have been reviewed, with randomized control trials regarding the usage of DOACs in chronic kidney disease, and also retrospective studies on usage of DOACs vs warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation.

In the statistical analysis the patients that were included were dialysis patients with atrial fibrillation of six Greek dialysis units. Data were collected about co-morbidity, dialysis conditions, antithrombotics that were used, in dialysis and for atrial fibrillation, the history of prior thromboembolic or/and haemorrhagic events, medication and new thromboembolic or haemorrhagic events, during the collection of the data, in the past 14 months.



## Results

The results of trials on the usage of DOACs in dialysis patients with atrial fibrillation are quite controversial. Apixaban, due to low renal metabolism, is the DOAC that is used the most in dialysis patients. The FDA has approved its administration in dialysis patients with atrial fibrillation (dose 5mg bid), with indication index IIb. In small trials, where apixaban pharmacokinetics was examined, a single dose of 5mg per day was considered safer. In a large retrospective trial apixaban was found to be as effective as warfarin in the prevention of thromboembolism and it also led to less haemorrhagic events. Rivaroxaban, being metabolized only by 1/3 at the kidneys, is also used in dialysis patients, with a lower dose and controversial results. FDA has approved a low dosage of rivaroxaban for the dialysis patients with atrial fibrillation (with a smaller indication index). Dabigatran is less effective and less safe than Vitamin K antagonists in dialysis patients. Edoxaban has not yet been examined for administration in dialysis patients.

The prevalence of atrial fibrillation at the Greek hemodialysis units that were examined was 14,7%. 50% of the patients were receiving acenocoumarol, 6,9% apixaban (5mg bid), 4,2% took no antithrombotic for the atrial fibrillation and the rest of the patients were on low molecular weight heparin or acetylsalicylic acid. 16,7% of the patients had a prior thromboembolic event and 15,3% had a haemorrhagic event in their history. During the 14 month observation, 14,2% of the patients had a new episode of major bleeding and 13,9% had a new thromboembolic event.

## Conclusions

The usage of antithrombotic agents in dialysis patients with atrial fibrillation remains a puzzle among the cardiologists and nephrologists. Vitamin K antagonists have proven to be effective in thromboembolic events prevention, but they come with serious and, sometimes, deadly side effects. DOACs, after some observational trials, have started being used in dialysis patients with atrial fibrillation. Apixaban has proven to be as effective as warfarin and safer even. There are no large randomized trials checking the effectiveness and safety of DOACs in dialysis patients.

**Key words:** atrial fibrillation, end stage renal disease, hemodialysis, DOACs

## Πίνακας Περιεχομένων

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>1. Εισαγωγή.....</b>	<b>Σελ. 11</b>
1.1 Κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση – θεραπεία και ασφάλεια των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (ΒΚΑ).....	Σελ. 11
1.2 Χρήση των DOACs σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση....	Σελ. 12

### ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

<b>2. Μεθοδολογία.....</b>	<b>Σελ. 13</b>
2.1 Συλλογή δεδομένων ασθενών με ΚΜ και ΤΣΧΝΝ, από ελληνικά νοσοκομεία και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση των DOACS σ' αυτούς τους ασθενείς.....	Σελ. 13
2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού.....	Σελ. 14
2.3 Στρατηγική αναζήτησης μελετών.....	Σελ. 14
<b>3. Αποτελέσματα.....</b>	<b>Σελ. 15</b>
3.1 Περιγραφή χαρακτηριστικών ασθενών.....	Σελ. 15
3.2 Σύθεση αποτελεσμάτων.....	Σελ. 16
3.3 Βιβλιογραφική ανασκόπηση.....	Σελ. 19
<b>4. Συμπεράσματα.....</b>	<b>Σελ. 38</b>
<b>5. Συζήτηση.....</b>	<b>Σελ. 39</b>
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>Σελ. 41</b>
<b>Πίνακες και σχέδια.....</b>	<b>Σελ. 47</b>

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1. Εισαγωγή

#### 1.1 Κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση – θεραπεία και ασφάλεια των ανταγωνιστών της βιταμίνης K.

Στις ανεπτυγμένες χώρες της Ευρώπης, ο επιπολασμός της κολπικής μαρμαρυγής (KM) υπολογίζεται στο 0,5% περίπου (1-2% στις ΗΠΑ), με περίπου 2/3 των ασθενών να είναι άρρενες. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται συνεχόμενη αύξηση αυτού του ποσοστού, γεγονός που συμβαδίζει με την αύξηση των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, ενώ, παράλληλα, αυξάνει παγκοσμίως ο πληθυσμός των ηλικιωμένων. Το ποσοστό εμφάνισης KM σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) αυξάνει όσο επιδεινώνεται η τελευταία, με τον επιπολασμό της KM σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση να υπολογίζεται στο 6,6 – 20%.<sup>3</sup>

Τόσο η KM, αλλά και η XNN, η καθεμία από μόνες του, εμφανίζουν αυξημένο καρδιοεμβολικό κίνδυνο. Μάλιστα, η πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με τελικό στάδιο XNN (ΤΣΧΝΝ), που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των αρρυθμιών. Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, μάλιστα, που εμφανίζουν KM, σε σχέση με αιμοκαθαιρόμενους χωρίς KM, η θνητότητα μπορεί να αυξηθεί κατά 50%.<sup>3</sup>

Με βάση τα παραπάνω, είναι κατανοητό πως είναι απαραίτητη η πρόληψη εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών, με τη χρήση αντιθρομβωτικών παραγόντων. Έως πρόσφατα, τα μόνα αντιπηκτικά που χορηγούνταν σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με KM, ήταν οι ανταγωνιστές της βιταμίνης K (BKA), με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Υπήρχαν, δυσκολίες στη χορήγησή τους, όπως η επίτευξη θεραπευτικής τιμής INR και η εμφάνιση σημαντικών επιπλοκών, όπως οι αιμορραγίες, αλλά, κυριότερο, η επιδείνωση της αγγειακής ελαστικότητας.<sup>4</sup>

Για να υπερκεραστούν οι σημαντικές επιπλοκές των BKA, γίνεται τα τελευταία χρόνια προσπάθεια εισαγωγής των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs).

## 1.2 Χρήση των DOACs σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Τα DOACS, μέσα στα τελευταία χρόνια που κυκλοφορούν στην αγορά, έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τους ΒΚΑ, σε ένα μεγάλο φάσμα νοσημάτων. Όλα τα DOACs αποβάλλονται από τους νεφρούς: η νταμπιγκατράνη στο 80%, η εντοξαμπάνη στο 50%, η ριβαροξαμπάνη στο 35% και, λιγότερα απ' όλα, η απιξαμπάνη, στο 27%.<sup>5</sup> Παρόλ' αυτά έχουν πάρει έγκριση και σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΚΜ, έως CrCl 30ml/min. Τα τελευταία χρόνια συζητιέται η χρήση τους στους ασθενείς με ΤΣΧΝΝ. Σε κάποιες χώρες έχουν πάρει έγκριση, ενώ σε κάποιες δοκιμάζεται, παρότι δε συστήνεται από τις οδηγίες για τη θεραπεία της ΚΜ. Για τη μείωση των παρενεργειών έχει προταθεί και η μείωση της χορηγούμενης δοσολογίας (πχ μείωση της απιξαμπάνης κατά 50% σε ασθενείς άνω των 80 ετών ή κάτω των 60 κιλών), χωρίς όμως να είναι σαφές από τις διεθνείς οδηγίες.<sup>5</sup>

Τα DOACS είναι ευκολότερα στη λήψη, καθώς δε χρειάζεται ο συνεχής έλεγχος κάποιας εργαστηριακής παραμέτρου, είναι εξίσου ή και περισσότερο αποτελεσματικά από τους ΒΚΑ, καθώς παρέχουν πιο στοχευμένη αντιπηξία και είναι πιο ασφαλή στο ποσοστό εμφάνισης αιμορραγιών.

Ακόμη περισσότερο, καθώς δεν παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό της βιταμίνης Κ, δεν επιδεινώνουν την αρτηριακή επασβέστωση, που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>6</sup> Ο μόνος περιορισμός στη χρήση τους είναι πως δεν υπήρχε κάποια ουσία, που να αναστέλλει τη δράση τους, σε περίπτωση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, ενώ ούτε τα συντηρητικά μέσα, με τη χορήγηση fresh frozen plasma μπορεί να βοηθήσει. Αυτό αλλάζει τα τελευταία χρόνια με την είσοδο των αντιδότην idarucizumab για την νταμπιγκατράνη και του andexanet alfa ως αντίδοτο για τους αναστολείς του παράγοντα Χα.

Στην περίπτωση της ΚΜ τα DOACS έχουν αντικαταστήσει την ασενοκουμαρόλη, που χρησιμοποιείτο κατά κόρον ως πρόσφατα, στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στους ασθενείς με ΧΝΝ ωστόσο υπάρχουν περιορισμοί στη χρήση των φαρμάκων, λόγω νεφρικής απέκκρισης τους σε σημαντικό ποσοστό. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας τους στους ασθενείς με ΧΝΝ, αφορά ασθενείς με νεφρική λειτουργία με eGFR ως 30ml/min. Ελάχιστες μελέτες έχουν διεξαχθεί για τον έλεγχο της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας αυτών των φαρμάκων στους ασθενείς με

σοβαρή ΧΝΝ (eGFR < 30 mL/min) κι ακόμη λιγότερες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.

Σε συνέδριο της οργάνωσης KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) το 2016 εστίασαν στο γεγονός ότι, σε όλες τις ως τότε κλινικές δοκιμές που αφορούσαν τη χρήση αντιπηκτικών σε ασθενείς με αρρυθμία, οι ασθενείς με ΧΝΝ αποκλείονταν από την πλειονότητα των μελετών, με αποτέλεσμα να υπάρχουν τεράστια κενά ως προς τη διαχείριση αυτών των ασθενών. Αυτό το κενό τείνει να καλυφθεί, τα τελευταία χρόνια, με έναν αριθμό μελετών που έχουν διεξαχθεί ή διεξάγονται ακόμη.

Στόχος της συγκεκριμένης εργασίας είναι η συλλογή δεδομένων, από την παγκόσμια βιβλιογραφία, για τη χρήση των DOACS σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και ΚΜ, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, καθώς και η παρουσίαση δεδομένων, σε ένα δείγμα ασθενών, για τη διαχείριση της ΚΜ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στην ελληνική πραγματικότητα.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ (ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΙ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ)**

### **2. Μεθοδολογία**

#### **2.1 Συλλογή δεδομένων ασθενών με ΚΜ και ΤΣΧΝΝ, από ελληνικά νοσοκομεία και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση των DOACS σ' αυτούς τους ασθενείς**

Στην παρούσα εργασία παρακολουθήσαμε, για διάστημα 14 μηνών (Ιανουάριος 2021 – Απρίλιος 2022), 6 μονάδες αιμοκάθαρσης, 3 σε δημόσια νοσοκομεία και 3 ιδιωτικές. Από αυτές, συγκεντρώσαμε στοιχεία για 72 ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και ταυτόχρονα εμφάνιζαν ΚΜ. Συγκεντρώσαμε στοιχεία που αφορούσαν: το φύλο των ασθενών, την ηλικία, το σωματικό βάρος, τον δείκτη επιφάνειας σώματος, τον χρόνο παραμονής των ασθενών στην αιμοκάθαρση, το διάστημα με κολπική μαρμαρυγή, συνθήκες και επάρκεια αιμοκάθαρσης (Kt/V, αντιπηκτικό παράγοντα και δόση του κατά την αιμοκάθαρση, αγγειακή προσπέλαση των ασθενών, παρουσία ή μη αιμοδυναμικής αστάθειας κατά την αιμοκάθαρση), τον αντιθρομβωτικό παράγοντα που ελάμβαναν για την κολπική μαρμαρυγή, τα συνυπάρχοντα νοσήματα (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος, περιφερική

αρτηριακή νόσος, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, προϋπάρχοντα ισχαιμικά επεισόδια κεντρικού νευρικού συστήματος, κάπνισμα, ηπατική ανεπάρκεια, κατάχρηση αλκοόλ, υπνική άπνοια, καρκίνος), στοιχεία που αφορούν το CHA2DS2-VASc Score και HAS-BLED Score, τη φαρμακευτική τους αγωγή (στατίνες, PPIs, αντιαιμοπεταλιακά, SSRIs, ΜΣΑΦ) καθώς και προϋπάρχοντα αιμορραγικά ή/και ισχαιμικά επεισόδια, καθώς και θάνατος. Σημειώθηκαν, επίσης, νέα θρομβοεμβολικά ή/και αιμορραγικά επεισόδια που εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια αυτών των 14 μηνών.

## **2.2 Κριτήρια ένταξης ασθενών και κριτήρια αποκλεισμού**

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, ενώ ταυτόχρονα εμφάνιζαν κολπική μαρμαρυγή. Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς οι οποίοι είχαν κολπική μαρμαρυγή πριν την ένταξή τους στην αιμοκάθαρση, ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν στην πορεία κολπική μαρμαρυγή, καθώς και ασθενείς στους οποίους διαγνώστηκαν ταυτόχρονα νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου με συνυπάρχουσα κολπική μαρμαρυγή αγνώστου ενάρξεως.

## **2.3 Στρατηγική αναζήτησης μελετών**

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία ήταν μελέτες που πληρούσαν τα παρακάτω κριτήρια:

- Δημοσιευμένες σε έγκριτα περιοδικά.
- Αναδρομικές μελέτες και μετα-αναλύσεις, που αφορούσαν ασθενείς με ΚΜ και ΧΝΝ, κυρίως ασθενείς σε αιμοκάθαρση και στους οποίους έχουν χορηγηθεί DOACs ή βαρφαρίνη (ή, σπάνια, καθόλου αντιπηκτική αγωγή), ως θεραπεία.
- Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν σύγκριναν τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο που παρουσιάζεται με τις διάφορες θεραπείες στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.
- Δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία, ως τώρα, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, που να συγκρίνουν τα DOACs με άλλα ή καθόλου αντιπηκτικά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση.

### **3. Αποτελέσματα**

#### **3.1 Περιγραφή δεδομένων ασθενών**

Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση το διάστημα συλλογής των δεδομένων. Ο μέσος χρόνος στον οποίο από την ένταξή τους στην αιμοκάθαρση είναι 50,8 μήνες (1 – 364). **(Πίνακας 1)** Ο επιπολασμός της ΚΜ σ' αυτούς τους ασθενείς ήταν κατά μέσο όρο 14,7%. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 77,5 έτη και το 69,4% των ασθενών ήταν άρρενες. Το μέσο σωματικό βάτος τους ήταν 73,9 kg και η μέση επιφάνεια σώματος περίπου 1,86 m<sup>2</sup>. Επίσης, το 1/3 περίπου των ασθενών, παρουσίαζε αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. **(Πίνακες 2 και 5)**

Το 68,1% των ασθενών είχαν κολπική μαρμαρυγή πριν την ένταξή τους στην αιμοκάθαρση, εκ των οποίων 3 ασθενείς διαγνώστηκαν ταυτόχρονα με ΤΣΧΝΝ και ΚΜ. Περίπου 28% των ασθενών εντάχθηκαν σε αιμοκάθαρση σε λιγότερο από ένα έτος, ενώ περίπου 22% υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για τουλάχιστον μια πενταετία. Ένα 47%, περίπου, των ασθενών είχε κλείσει τουλάχιστον πενταετία με ΚΜ. **(Πίνακας 1)**

Το μέσο CHA2DS2-VASc Score των ασθενών ήταν 4,042 (min 0 – max 8) και το μέσο HAS-BLED Score 3,95 (min 2 – max 6). **(Πίνακας 1)**

Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν αντιπηκτικό κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, εκ των οποίων 38,9% κλασική ηπαρίνη, 31,9% τινζαπαρίνη, 12,5% βεμιπαρίνη, 12,5% ενοξαπαρίνη και 4,2% των ασθενών ελάμβαναν fondaparinux. Από τους 36 ασθενείς που ελάμβαναν ασενοκουμαρόλη, οι 17 παρουσίαζαν ασταθές INR και συνήθως κάτω των θεραπευτικών ενδείξεων (INR < 2). **(Πίνακας 1)**

Στη συννοσηρότητα των ασθενών συμπεριλαμβάνονται η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η περιφερική αρτηριακή νόσος, επεισόδια εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στο παρελθόν, το κάπνισμα, η κατάχρηση αλκοόλ, η υπνική άπνοια και η παρουσία καρκίνου. **(Πίνακας 4)**

Τα συγχρηγούμενα φάρμακα, πλην των αντιπηκτικών που ελάμβαναν για την ΚΜ, τα οποία θα μπορούσαν να έχουν κάποια επίπτωση, θετική ή αρνητική, στο συνολικό θρομβοεμβολικό ή αιμορραγικό κίνδυνο, ήταν αντιαμοπεταλιακά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης **(Πίνακας 3)**. Τα αντιαμοπεταλιακά που ελάμβαναν οι ασθενείς ήταν στο 19,44%

ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA), στο 25% κλοπιδογρέλη, στο 27,78% συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης, ενώ το υπόλοιπο 27,78% των ασθενών δεν ελάμβανε κάποιο αντιαιμοπεταλιακό.

(Πίνακας 1)

### 3.2 Σύνθεση αποτελεσμάτων

Κατά την περίοδο παρακολούθησης των 14 μηνών σημειώθηκαν, στο σύνολο των ασθενών:

- 4 περιστατικά μείζονος αιμορραγίας, εκ των οποίων το ένα θανατηφόρο (αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).
- 35 περιστατικά ελάσσονος αιμορραγίας, τα οποία περιλάμβαναν αιμορραγία στην αγγειακή προσπέλαση των ασθενών, ρινορραγία κ.ά..
- 10 περιστατικά θρομβοεμβολικού ή ισχαιμικού επεισοδίου, εκ των οποίων 4 ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ένα θανατηφόρο), 3 περιστατικά ισχαιμίας του μυοκαρδίου, 1 περιστατικό εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και 2 περιστατικά άλλης αιτιολογίας. Από αυτά, ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ένα επεισόδιο ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατέληξαν σε θάνατο.
- 14 θανατηφόρα περιστατικά: 5 στα πλαίσια ισχαιμικού / θρομβοεμβολικού επεισοδίου, 1 μείζονα αιμορραγία και 8 θάνατοι, στα πλαίσια σηπτικής καταπληξίας.

Λόγω μεγάλης ετερογένειας των ασθενών, δεν υπήρξε δυνατή η στατιστική ανάλυση, με εξαγωγή δεδομένων. Γι' αυτό και εξετάστηκε το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν αιμορραγία, θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο ή θάνατο, κατά την περίοδο παρακολούθησης, σε σχέση με κάθε προδιαθεσικό παράγοντα χωριστά.

Όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτου CHAD2VASC2 Score, ελάμβαναν αντιθρομβωτικό για ΚΜ ή κάποιο αντιαιμοπεταλιακό για άλλο λόγο. Από το σύνολο των ασθενών, μόνο 3 δεν ελάμβαναν αντιθρομβωτικό συγκεκριμένα για την ΚΜ (με CHAD2VASC2 Score 1, 2 και 5), αλλά και οι 3 έπαιρναν μονό ή διπλό αντιαιμοπεταλιακό. Όλα, πλην ενός, τα θρομβοεμβολικά/ισχαιμικά επεισόδια κατά την περίοδο παρακολούθησης συνέβησαν σε ασθενείς με CHAD2VASC2 Score >3, ενώ οι θάνατοι από θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο συνέβησαν όλοι σε ασθενείς με CHAD2VASC2 Score >5. (Πίνακας 1)



Η πλειοψηφία των ασθενών, είχε HAS-BLED score  $\geq 3$  και εκεί είναι που παρατηρήθηκαν και τα περιστατικά μείζονος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένου του θανατηφόρου αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. *(Πίνακας 1)*

Αν εξετάσουμε το χρόνο παραμονής στην αιμοκάθαρση, από τους 20 ασθενείς που διένυαν τον πρώτο τους χρόνο, το 10% εμφάνισε μείζονα αιμορραγία, σε αντίθεση με μικρότερα ποσοστά που παρατηρήθηκαν σε όσους είχαν πάνω από 2 έτη στην αιμοκάθαρση. Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια συνέβησαν σ' αυτούς που ήταν έως και 3 χρόνια στην αιμοκάθαρση ή μετά τον 5<sup>ο</sup> χρόνο, με ποσοστά 12,5 – 25% των ασθενών. *(Πίνακας 1)*

Από την έναρξη της κοιλιακής μαρμαρυγής, όσοι είχαν ήδη κλείσει πάνω από 5 χρόνια, εμφάνισαν στο 23,5%, περίπου, νέο θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο, σε αντίθεση με αντίστοιχο 12%, περίπου, στους ασθενείς που είχαν ήδη 2 – 4 έτη με ΚΜ. Επίσης, οι περισσότεροι θάνατοι από θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο, καθώς και ο θάνατος από αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που είχαν ΚΜ για τουλάχιστον 5 έτη. *(Πίνακας 1)*

Οι ασθενείς που είχαν στο ιστορικό τους ένα, τουλάχιστον, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν μόλις 12 και το 20% αυτών εμφάνισε κάποιο νέο θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο, σε αντίθεση με το 13,33% των ασθενών που δεν ανέφεραν κάποιο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στο ιστορικό τους. *(Πίνακας 1)*

Αντίστοιχα, όσοι είχαν εμφανίσει στο παρελθόν τουλάχιστον ένα επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας (11 ασθενείς) εμφάνισαν στο 27% νέο επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας κατά την παρακολούθηση, σε αντίθεση με αντίστοιχο 1,64% των ασθενών χωρίς ιστορικό αιμορραγίας. *(Πίνακας 1)*

Σχετικά με τα αντιπηκτικά που χορηγήθηκαν στην αιμοκάθαρση, τα επεισόδια μείζονος αιμορραγίας εμφανίστηκαν στους ασθενείς που ελάμβαναν κλασική ηπαρίνη και σε όσους ελάμβαναν τινζαπαρίνη, σε ποσοστό 7,14% και 8,69% των ασθενών ανά κατηγορία, αντίστοιχα. Οι ελάσσονες αιμορραγίες, όλες πλην τριών, εμφανίστηκαν σε όσους ελάμβαναν κλασική ηπαρίνη, τινζαπαρίνη ή βεμιπαρίνη, σε ποσοστά 57,14%, 43,47% και 66,67% των ασθενών, ανά κατηγορία, αντίστοιχα. Καμία αιμορραγία, μείζονα ή ελάσσονα, δεν παρατηρήθηκε στους 3 ασθενείς που ελάμβαναν fondaparinux. Τα θρομβοεμβολικά μοιράστηκαν στις διάφορες κατηγορίες αντιπηκτικών, με ποσοστά ασθενών 10,7% στην κλασική ηπαρίνη, 13% στην τινζαπαρίνη, 11,11% στην βεμιπαρίνη, 22,22% στην ενοξαπαρίνη και 33,33% στους ασθενείς που

έπαιρναν fondaparinux. Το περιστατικό με το θανατηφόρο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο συνέβη σε ασθενή που έπαιρνε τινζαπαρίνη και μάλιστα και ως αντιπηκτικό για τη θεραπεία της ΚΜ. (*Πίνακας 1*)

Από τα αντιθρομβωτικά που χορηγήθηκαν ως θεραπεία για την ΚΜ, οι μείζονες αιμορραγίες εμφανίστηκαν στους ασθενείς που ελάμβαναν ασενοκουμαρόλη, ΗΧΜΒ ή απιξαμπάνη. Τα ποσοστά εμφάνισης αιμορραγίας ανά σύνολο ασθενών, ανά κατηγορία στα δύο πρώτα ήταν 5,56%, 4%, αντίστοιχα. Στην απιξαμπάνη, δε, που χορηγήθηκε στην πλήρη δόση των 5mg δις ημερησίως το ποσοστό ήταν αρκετά μεγαλύτερο, στο 20%. Τα περιστατικά ελάσσονος αιμορραγίας ήταν στο 44,44% των ασθενών που ελάμβαναν ασενοκουμαρόλη, στο 60% των ασθενών που τους χορηγήθηκε ΗΧΜΒ, στο 60% των ασθενών που ελάμβαναν απιξαμπάνη σε πλήρη δόση και μόλις 33,33% στους ασθενείς που δεν έπαιρναν κάποιο αντιθρομβωτικό, ως θεραπεία για την ΚΜ. Τα θρομβοεμβολικά περιστατικά παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που έπαιρναν ασενοκουμαρόλη, ΗΧΜΒ και απιξαμπάνη, με ποσοστά ασθενών 5,56%, 8% και 20%, αντίστοιχα. Το περιστατικό θανάτου από αιμορραγία παρατηρήθηκε στην ομάδα που ελάμβανε ΗΧΜΒ (ποσοστό 4%). (*Πίνακας 1*)

Εξετάζοντας τα αντιαιμοπεταλιακά, οι μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν σε όσους έπαιρναν ASA, ASA, μαζί με κλοπιδογρέλη ή κανένα αντιαιμοπεταλιακό, σε ποσοστό ασθενών, ανά κατηγορία, 5,56%, 10% και 5%, αντίστοιχα. Όσον αφορά στις ελάσσονες αιμορραγίες, εμφανίστηκαν στο 50% των ασθενών που ελάμβανε ASA, στο 38,89% αυτών που έπαιρναν κλοπιδογρέλη, στο 60% αυτών που έπαιρναν συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης και στο 45% αυτών που δεν έπαιρναν κάποιο αντιαιμοπεταλιακό. Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίστηκαν στο 28,57% αυτών που έπαιρναν ASA, στο 5,56% αυτών που έπαιρναν κλοπιδογρέλη, στο 5,56% αυτών που έπαιρναν συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης και στο 20% αυτών που δε λάμβαναν αντιαιμοπεταλιακά. Οι θάνατοι από θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο εμφανίστηκαν σε όλες τις κατηγορίες, με ποσοστά ασθενών 14,28% για το ASA, 5,56% για την κλοπιδογρέλη, 5% για το συνδυασμό ASA και κλοπιδογρέλης και 5%, επίσης, σε όσους δεν έπαιρναν αντιαιμοπεταλιακό. Ο μοναδικός θάνατος από αιμορραγία παρατηρήθηκε στην ομάδα του συνδυασμού ASA και κλοπιδογρέλης (5% των ασθενών). (*Πίνακας 1*)

Όσοι ασθενείς είχαν ασταθές INR εμφάνισαν μείζονα αιμορραγία σε ποσοστό ασθενών 5,88%, ελάσσονα αιμορραγία σε ποσοστό 47% περίπου, θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε ποσοστό 17,64% και θάνατο από θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο σε ποσοστό 5,88%. Αντίστοιχα,

όσοι ασθενείς είχαν INR εντός θεραπευτικών ορίων και όσοι έπαιρναν κάποιο αντιθρομβωτικό που δεν επηρέαζε την τιμή του INR, εμφάνισαν στο 5,26% των ασθενών κάποιο επεισόδιο μείζονος αιμορραγίας, στο 47,36% κάποιο επεισόδιο ελάσσονος αιμορραγίας, 12,28% ένα νέο θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο, ενώ παρατηρήθηκαν 5 θάνατοι σ' αυτή την ομάδα (7% απεβίωσε στα πλαίσια κάποιου θρομβοεμβολικού/ισχαιμικού επεισοδίου και 1,7% - μόλις ένας ασθενής - λόγω μείζονος αιμορραγίας). (Πίνακας 1)

### 3.3 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Εκτιμάται πως 11-13% του παγκόσμιου πληθυσμού πάσχει από διαφόρων σταδίων ΧΝΝ, με το ποσοστό της σοβαρής ΧΝΝ να είναι γύρω στο 0,1%.<sup>3</sup> Σε σύγκριση με άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, στους ασθενείς με ΧΝΝ ο κίνδυνος εμφάνισης ΚΜ δεκαπλασιάζεται. Αυτό οφείλεται στην αναιμία, την αγγειακή επασβέστωση, τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και άλλων επιπλοκών της ουραιμίας.<sup>7</sup> Ο επιπολασμός της ΚΜ αυξάνει όσο μειώνεται ο εκτιμώμενος ρυθμός πειραματικής διήθησης. Εκτιμάται πως 3-25% των ασθενών που βρίσκονται σε ΤΣΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού εμφανίζουν συμπτωματική ΚΜ.<sup>8</sup> Σε μετα-ανάλυση των Zimmerman et al. παρατηρήθηκε επιπολασμός της ΚΜ στο ΤΣΧΝΝ στο 11,6%, ενώ αναφέρουν πως το ποσοστό ισχαιμίας κεντρικού νευρικού συστήματος αυξάνει στους ασθενείς που με ΤΣΧΝΝ που έχουν ΚΜ (5,2%, σε σχέση με 1,9% αυτών χωρίς ΚΜ).<sup>9,10</sup> Ο επιπολασμός της ΚΜ αυξάνει με τα χρόνια, λόγω αυξημένης ηλικίας, αυξημένης συννοσηρότητας και λόγω καλύτερου follow-up των ασθενών.<sup>9,11,12</sup> Από την άλλη, η ΚΜ στη ΧΝΝ οδηγεί, σε μεγαλύτερο ποσοστό, σε ΤΣΧΝΝ.<sup>13</sup>

Οι ασθενείς με ΤΣΧΝΝ εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας (συμπεριλαμβανομένου του αιφνιδίου θανάτου), σε σχέση με άτομα με διατηρημένη νεφρική λειτουργία (180/1000 ασθενείς ανά έτος, με βάση τα πιο πρόσφατα δεδομένα από το United States Renal Data System Report).<sup>12</sup> Η ΚΜ, από μόνη της, αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου των ασθενών κατά 40% στα δύο πρώτα χρόνια εμφάνισής της.<sup>14</sup> Η κυρίαρχη αιτία θανάτου σε ΤΣΧΝΝ παραμένουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ανάμεσά τους και οι αρρυθμίες, που εμφανίζονται σε αυξημένο ποσοστό σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ (40% των θανάτων με γνωστό αίτιο), με την αιμοκάθαρση να αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα.<sup>12</sup>

Συγκεκριμένα, η αιμοκάθαρση, ως διαδικασία, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση αρρυθμιών. Ειδικά για την ΚΜ, εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς που προσλαμβάνουν αυξημένη ποσότητα υγρών μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης, κάτι που οδηγεί σε αυξημένο ρυθμό υπερδιήθησης κατά τη διαδικασία. Μάλιστα, παρατηρείται πως είναι πιο συχνή η εμφάνιση ΚΜ την ημέρα της αιμοκάθαρσης, και κυρίως κατά τη διάρκεια της συνεδρίας, παρά τις ενδιάμεσες ημέρες. Συνήθως, όμως, τέτοιου είδους αρρυθμίες λύνονται μόνες τους σε διάστημα λεπτών, χωρίς να εμφανίσουν ιδιαίτερα συμπτώματα στους ασθενείς.<sup>15</sup> Σε μελέτη που έγινε σε 66 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, με τοποθέτηση Holter ρυθμού, βρέθηκε πως το ποσοστό εμφάνισης αρρυθμιών κατά την αιμοκάθαρση αγγίζει το 67%. Μάλιστα, με βάση αυτή τη μελέτη, ο επιπολασμός της ΚΜ υπολογίζεται αρκετά μεγαλύτερος, στο 40% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Η πλειοψηφία των αρρυθμιών, απ' ό,τι φαίνεται, λύεται μετά το τέλος της συνεδρίας.<sup>16</sup> Έχει βρεθεί σε μελέτες πως, απότομη αφαίρεση υγρών, λόγω υψηλού ρυθμού υπερδιήθησης κατά την αιμοκάθαρση, οδηγεί, σταδιακά, σε καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά και συγκεκριμένα σε remodelling του αριστερού κόλπου. Ενώ, φυσικά, η πρόσληψη μεγάλης ποσότητας υγρών ανάμεσα στις συνεδρίες αιμοκάθαρσης συνδυάζεται με αυξημένη πρόσληψη αλατιού, υψηλή αρτηριακή πίεση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.<sup>15</sup> Η διαφορά, επιπλέον, στη συγκέντρωση ηλεκτρολυτών, όπως ασβεστίου, καλίου και νατρίου, από την αρχή στο τέλος της αιμοκάθαρσης, μπορεί να πυροδοτήσει την εμφάνιση αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής μαρμαρυγής.<sup>16</sup> Τέλος, λόγω ανακατανομής υγρών, αλλά και ηπατικής συμφόρησης, παρατηρείται διαφορετική ανταπόκριση στη χορήγηση της βαρφαρίνης, στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.<sup>17</sup>

Εκτός της ΚΜ, στο θάνατο από καρδιαγγειακά νοσήματα συμβάλλει και η ίδια η ΧΝΝ, κι ακόμη περισσότερο ο συνδυασμός των δύο, μέσα από γνωστά παθοφυσιολογικά μονοπάτια. Η ΚΜ προκαλεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, λόγω στάσης του αίματος στον αριστερό κόλπο, ανωμαλίες του αγγειακού τοιχώματος, με επακόλουθη αύξηση του παράγοντα von Willebrand και λόγω διαταραχών της πήξης, των αιμοπεταλίων και της ινωδόλυσης.<sup>18</sup> Η ΧΝΝ, από την άλλη, συμβάλλει στον αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο με την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, που, σε συνδυασμό με την χρόνια φλεγμονή, οδηγεί σε θρομβωτική κατάσταση. Επιπρόσθετα, οι διαταραχές στο μεταβολισμό ασβεστίου φωσφόρου και

η επακόλουθη αγγειακή επασβέστωση αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου.<sup>18</sup>

Οι ασθενείς με ΧΝΝ και ΤΣΧΝΝ εμφανίζουν υψηλό θρομβοεμβολικό κίνδυνο. Έχουν υψηλή συννοσηρότητα, που μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης. Ο αναμενόμενος μέσος όρος επιβίωσης, από την ένταξη στην αιμοκάθαρση, είναι τα 5 χρόνια.<sup>19</sup> Όταν, δε, η ΧΝΝ συνδυάζεται με ΚΜ, ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος αυξάνει ακόμη περισσότερο.<sup>9</sup> Κι αυτό επειδή, τόσο η ΚΜ, όσο και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) εμφανίζουν κοινούς παράγοντες κινδύνου: σακχαρώδης διαβήτης, στεφανιαία νόσος, αυξημένη ηλικία, παχυσαρκία.<sup>11</sup> Η ίδια η ΚΜ προκαλεί μια κατάσταση υπερπηκτικότητας λόγω μειωμένης κινητικότητας αίματος στον αριστερό κόλπο, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και συνάθροισης αιμοπεταλίων. Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος είναι πενταπλάσιος στους ασθενείς με ΧΝΝ και ΚΜ, σε σχέση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ακόμη και με μηδενικό CHA2DS2-VASc score (4.2 vs. 0.8 / 100 άτομα ανά έτος). Όταν, δε, το CHA2DS2-VASc score σ' αυτούς τους ασθενείς είναι  $\geq 2$ , το ποσοστό αυτό αυξάνει στο 7%. Η θνητότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ τριπλασιάζεται όταν προστεθεί στην εξίσωση και η ΚΜ.<sup>20</sup> Εκτός της συμμετοχής της ΚΜ στην παθογένεια της καρδιακής ανεπάρκειας, η ανάγκη για ανίχνευση και αντιμετώπιση αυτής της αρρυθμίας γεννάται από το γεγονός ότι δημιουργεί θρόμβους ενδοκαρδιακά, με επακόλουθα συστηματικά ή ενδοεγκεφαλικά έμβολα, με ό,τι αυτό συνεπάγεται. Το θρομβοεμβολικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο έχει πολύ πιο ηχηρή κλινική εικόνα και πιο αυξημένη θνητότητα, σε σχέση με τα ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια της αθηρωμάτωσης.<sup>21</sup>

Η χορήγηση αντιπηκτικών, για την πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου σ' αυτούς τους ασθενείς από την άλλη, αυξάνει τον κίνδυνο για αιμορραγία, ενώ το ίδιο προκαλεί και η ΧΝΝ, ως ανεξάρτητος παράγοντας. Έχει βρεθεί πως απόλυτη πτώση του eGFR κατά 1 mL/min σχετίζεται με αύξηση του ποσοστού αιμορραγίας (μικρής ή μεγάλης) κατά 2%.<sup>13</sup> Επιπλέον και η ίδια η αιμοκάθαρση, ως διαδικασία, αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Η χρήση της αγγειακής προσπέλασης (αρτηριοφλεβική αναστόμωση – φίστουλα, αρτηριοφλεβικό μόσχευμα, κεντρικός φλεβικός καθετήρας), τα χαρακτηριστικά του φίλτρου, οι υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης και η ανάγκη χορήγησης ηπαρίνης κατά τη συνεδρία οδηγούν σε περισσότερα περιστατικά αιμορραγίας στους αιμοκαθαιρόμενους.<sup>19</sup>

Τα αυξημένα ποσοστά αιμορραγίας σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ, ειδικά με τη χρήση ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (ΒΚΑ) για τη θεραπεία της ΚΜ, συμβαίνουν λόγω δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων, που εμφανίζεται με τη ΧΝΝ. Είναι γνωστό πως, μέσα στην πρώτη τριετία από την ένταξη στην αιμοκάθαρση, ένας στους επτά αιμοκαθαιρόμενους αναμένεται να νοσηλευτεί για μείζονα αιμορραγία.<sup>22</sup> Πέρα από τη δυσλειτουργία των ίδιων των αιμοπεταλίων, υπάρχει και διαταραχή σε όλα τα στάδια απάντησης των αιμοπεταλίων στη βλάβη του αγγειακού τοιχώματος. Η αιμοκάθαρση, ως θεραπεία του ΤΣΧΝΝ, όχι μόνο δεν μπορεί να διορθώσει τις συγκεκριμένες διαταραχές, μπορεί να συνεισφέρει και η ίδια στην εμφάνιση αιμορραγίας. Αλλά, επιπρόσθετα, λόγω επαφής του αίματος (άρα και των αιμοπεταλίων) των ασθενών με τεχνητές επιφάνειες κατά την αιμοκάθαρση και λόγω χρόνιας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, αυξάνει το ποσοστό θρόμβωσης στο ΤΣΧΝΝ.<sup>9</sup>

Γι' αυτό είναι επιτακτική η χρήση του σωστού αντιθρομβωτικού παράγοντα. Έως πρόσφατα, το αντιπηκτικό επιλογής, στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ, ήταν οι ΒΚΑ και, συγκεκριμένα στην Ελλάδα, η ασενοκουμαρόλη. Στην κλινική πράξη, χρησιμοποιούνται πολλές φορές χαμηλότερες δόσεις ΒΚΑ, με επίτευξη χαμηλότερης τιμής INR, σε σχέση με την τιμή που προτείνεται ως θεραπευτική και ασφαλής για την ΚΜ (2.0-3.0), με αμφίβολα αποτελέσματα στην προφύλαξη από τα ισχαιμικά επεισόδια.<sup>9</sup>

Η αποτελεσματικότητα των ΒΚΑ στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δεν έχει αποδειχθεί, με αποτέλεσμα το ποσοστό χορήγησής τους να είναι αρκετά χαμηλό και να διαφέρει από χώρα σε χώρα, ανάλογα με την κλινική εμπειρία και τα guidelines που ισχύουν σε αυτή. Στη Γερμανία, παραδείγματος χάριν, το ποσοστό χορήγησης αντιπηκτικών σε αιμοκαθαιρόμενους με ΚΜ είναι περίπου στο 2%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στον Καναδά φτάνει στο 37%. Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 216.847 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, εκ των οποίων το 36,3% (78.689 ασθενείς) είχαν ΚΜ, μόλις το 27,4% των ασθενών με ΚΜ ελάμβανε κάποιο από του στόματος αντιπηκτικό (23,6% βαρφαρίνη και 3,5% απιξαμπάνη - μόλις ελάχιστοι έπαιρναν νταμπιγκατράνη ή ριβαροξαμπάνη).<sup>23</sup> Μελέτες έχουν δείξει διαφορετικά αποτελέσματα, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους. Κάποιες ισχυρίζονται μείωση των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της συνολικής θνητότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία, σε σχέση με αυτούς που δεν παίρνουν κάποια

αγωγή.<sup>18,24,25</sup> Άλλες, μεγάλες μελέτες παρατήρησης, ισχυρίζονται πως αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων (συμπεριλαμβανομένου και του αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου), των αιμορραγιών και της συνολικής θνητότητας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ, που λαμβάνουν ΒΚΑ ως θεραπεία προφύλαξης.<sup>2,9,25-30</sup>

Επιπρόσθετα, οι ΒΚΑ επιδεινώνουν την αγγειακή επασβέστωση και στένωση των αρτηριών, που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΧΝΝ, λόγω έλλειψης βιταμίνης Κ, με αποτέλεσμα να αυξάνει ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια.<sup>9,13</sup> Η έλλειψη της βιταμίνης Κ στους ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ υπάρχει λόγω υποσιτισμού, συχνής χρήσης αντιβιοτικών και λόγω χρονιότητας της νόσου.<sup>31</sup> Η επασβέστωση των μέσων ή/και έξω χιτώνων των αρτηριών σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ επιδεινώνεται λόγω διαταραχών ασβεστίου και φωσφόρου. Παρά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις των τελευταίων χρόνων, με την πιο εντατική αιμοκάθαρση και τη χρήση φωσφοροδεσμευτικών, παρικαλσιτόλης και σινακαλσέτης, για την καλύτερη ρύθμιση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού και των διαταραχών ασβεστίου και φωσφόρου, δεν έχει επιτευχθεί άρση ή μείωση της επασβέστωσης, αν και σε πρόσφατες μελέτες έχει παρατηρηθεί μείωση των επασβεστώσεων με τη χρήση σκευασμάτων ανθρακικού μαγνησίου και οξεικού ασβεστίου. Σε εγκατεστημένες σοβαρές επασβεστώσεις δε φαίνεται να υπάρχει περιθώριο για περαιτέρω παρέμβαση για τη διόρθωσή τους.<sup>32</sup> Έχει φανεί σε μελέτη, κατά την οποία αντικαταστάθηκαν οι ΒΚΑ από τη ριβαροξαμπάνη, σε συνδυασμό ή μη με υψηλές δόσεις βιταμίνης Κ2 πως, ενώ βελτιώθηκε η τιμή της βιταμίνης Κ, η οποία είναι χαμηλή στο ΤΣΧΝΝ, αλλά δεν υποχώρησαν ούτε βελτιώθηκαν οι αρτηριακές επασβεστώσεις.<sup>6,13</sup> Αν και σπάνια συναντάται πλέον, ο κίνδυνος για εμφάνιση καλσιφύλαξης, μιας σοβαρής και θανατηφόρας επιπλοκής, σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ που λαμβάνουν ΒΚΑ, ειδικά σε ασθενείς με παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη και δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, είναι ένας επιπλέον ανασταλτικός παράγοντας για τη χορήγηση των ΒΚΑ ως θεραπεία της ΚΜ σε αυτούς τους ασθενείς, οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση της καλσιφύλαξης, ενώ η συνέχιση χορήγησής τους επιδεινώνει την κατάσταση.<sup>11</sup>

Παρά τον αμφισβητήσιμο ρόλο των ΒΚΑ στους αιμοκαθαιρόμενους με ΚΜ, το CHA2DS2-VASc score είναι  $\geq 2$  στην πλειονότητα αυτών των ασθενών, λόγω αυξημένων θρομβοεμβολικών επεισοδίων και συννοσηρότητας, οπότε οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς έχουν,

εξ ορισμού, έγκριση για τη χορήγηση αντιπηκτικών. Σε μελέτη των Bonde et al. βρέθηκε πως το 80% των αιμοκαθαιρομένων έχει CHA2DS2-VASc score  $\geq 2$ .<sup>31</sup> Ωστόσο, το CHA2DS2-VASc score, παρουσιάζει μειωμένη ακρίβεια στην πρόβλεψη εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή μη, στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.<sup>33</sup> Κι αυτό γιατί είναι δύσκολο να προσδιοριστούν το κλάσμα εξώθησης, η αρτηριακή πίεση, και η αναιμία σε μη ευογκαιμικούς ασθενείς. Οι παραπάνω παράγοντες είναι αρκετά ευμετάβλητοι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Επιπλέον, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο αιμορραγικός κίνδυνος σ' αυτούς τους ασθενείς. Με βάση την προαναφερθείσα μελέτη, μόλις το 20% των ασθενών σε αιμοκάθαρση είχε υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο (HAS-BLED score  $\geq 3$ ), σε σύγκριση με το 18% του γενικού πληθυσμού.<sup>31</sup>

Πριν τη χορήγηση οποιουδήποτε φαρμάκου σε ασθενείς με ΧΝΝ, καλό είναι να λαμβάνουμε υπ' όψιν πως η ουραιμία επηρεάζει τη φαρμακοκινητική πολλών φαρμάκων. Μπορεί να μειώσει τη δέσμευση των φαρμάκων στις πρωτεΐνες του πλάσματος, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα ελεύθερου φαρμάκου στο αίμα, αλλά μπορεί, επίσης, να μειώσει τον μη νεφρικό μεταβολισμό, μέσω υδρόλυσης.<sup>19</sup> Επίσης, και η ίδια η αιμοκάθαρση μπορεί να απομακρύνει ποσότητα φαρμάκων από το αίμα. Το ποσοστό που απομακρύνεται εξαρτάται από το μοριακό βάρος του φαρμάκου, την επιφάνεια και τη διαπερατότητα του φίλτρου και κατά πόσο είναι συνδεδεμένο σε πρωτεΐνη ή ελεύθερο (τα φάρμακα που συνδέονται σε πρωτεΐνες δεν αφαιρούνται από την αιμοκάθαρση). Τα επίπεδα του φαρμάκου αλλάζουν μετά την αιμοκάθαρση, λόγω ανακατανομής ενδοκυττάριου και εξωκυττάριου όγκου.<sup>19</sup>

Δεδομένα δείχνουν πως η χρήση αντιπηκτικών σε ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά 20%.<sup>19</sup>

Εξαιτίας των παραπάνω, υπήρχε πάντα η ανάγκη χορήγησης αντιπηκτικού παράγοντα, με την κατάλληλη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Αυτό τείνει να επιτευχθεί, τα τελευταία χρόνια, με τη χρήση των άμεσα δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACS).

Έως και μια δεκαετία πριν, περίπου, δεν υπήρχαν μελέτες για τη χρήση των DOACS σε ασθενείς με ΧΝΝ, πόσο μάλλον σε αυτούς με ΤΣΧΝΝ ή/και αιμοκαθαιρόμενους.



Αυτό άλλαξε με τη μελέτη ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) που δημοσιεύτηκε το 2011, σύμφωνα με την οποία η απιξαμπάνη είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σχέση με τη βαρφαρίνη, ενώ εμφανίζεται πιο ασφαλής, με μικρότερα ποσοστά ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και θανάτων. Μάλιστα, φάνηκε πως ήταν αποτελεσματικότερη και πιο ασφαλής σε eGFR 25-30ml/min παρά σε eGFR >30ml-min.<sup>34</sup>

Έκτοτε, στην άλλη μεριά του Ατλαντικού, έχουν διαφοροποιηθεί οι οδηγίες για τη χρήση των DOACS στη σοβαρή ΧΝΝ, ακόμη και σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. (Σχέδιο 1 και 2). Συγκεκριμένα, από το 2014, σύμφωνα με τις οδηγίες του FDA, η απιξαμπάνη έχει λάβει έγκριση για τη χορήγησή της σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, με αυξημένο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, για τη θεραπεία της ΚΜ, με ένδειξη IIb, την ίδια με τη βαρφαρίνη.<sup>35</sup> Η δοσολογία που συστήνεται είναι 5mg 2 φορές την ημέρα, ενώ για τους ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών ή κάτω των 60 κιλών, συστήνουν μείωση κατά 50% στη χορηγούμενη δόση.<sup>20</sup> Επιτρέπει, επίσης, τη χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης (15 mg/ημέρα).<sup>13</sup> Η νταμπιγκαντράνη και η ενδοξαμπάνη σημειώνεται πως δεν έχουν εγκριθεί για τη χορήγησή τους σε αυτούς τους ασθενείς, λόγω μη ύπαρξης αντίστοιχων μελετών.<sup>35</sup> (Πίνακας 6)

Οι αντίστοιχες οδηγίες του Καναδά του 2020, συστήνουν την εξατομίκευση της χρήσης αντιπηκτικών ή ακετυλοσαλικυλικού οξέος σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ, για την πρόληψη θρομβοεμβολικού επεισοδίου, συνυπολογίζοντας τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής, με βάση τα γνωστά scores, ενώ για τη χρήση των DOACS συστήνει τη χορήγηση μόνο της απιξαμπάνης στο ΤΣΧΝΝ.<sup>36</sup>

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες του 2020, ωστόσο, παραμένουν πιο διστακτικές, μη συστήνοντας τη χορήγηση των DOACS ως αντιπηκτική θεραπεία σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ, ενώ ακόμη και για τη χρήση των αντιπηκτικών γενικά, συστήνεται εξατομίκευση της θεραπείας.<sup>37</sup>

Οι οδηγίες KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) δε συστήνουν τη χορήγηση αντιπηκτικών ως ρουτίνα για την πρόληψη εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.<sup>17</sup> Στην κλινική πράξη, μόλις 15-40% των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών με ΚΜ λαμβάνουν ΒΚΑ κι από αυτούς, σε λίγους

επιτυγχάνονται τα θεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου. Οπότε, δεν παρατηρείται μακροχρόνια χορήγηση ΒΚΑ σ' αυτούς τους ασθενείς.<sup>23</sup> Σε μελέτη των Limdi et al., φάνηκε πως ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4-5 χρειάζονταν μικρότερη δόση βαρφαρίνης, για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου, πως ο θεραπευτικός στόχος επιτυγχάνεται για μικρό χρονικό διάστημα και πως υπάρχει υψηλός κίνδυνος υπερδοσολογίας, σε σχέση με ασθενείς με ΧΝΝ μικρότερων σταδίων ή ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.<sup>31</sup>

Στην πραγματικότητα, οι παραπάνω οδηγίες έχουν δοθεί χωρίς να υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για τη χρήση των DOACS στην αιμοκάθαρση.

Η πρώτη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή προέκυψε το 2021, ως μετα-ανάλυση παλαιότερης μελέτης, της Valkyrie. Η τελευταία χώρισε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε 3 ομάδες (ομάδα που λάμβανε ΒΚΑ, με επίτευξη INR 2-3, ομάδα που λάμβανε ριβαροξαμπάνη των 10mg και ομάδα με ριβαροξαμπάνη 10mg, σε συνδυασμό με βιταμίνη Κ2) και συνέκρινε την πορεία της επασβέστωσης των αγγείων στις 3 ομάδες. Στη μετα-ανάλυση της μελέτης το 2021, όπου ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης έναντι των ΒΚΑ, το κύριο εύρημα ήταν ότι οι ομάδες που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη παρουσίασαν μικρότερα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αλλά και μείζονος αιμορραγίας, σε σχέση με τους ΒΚΑ. Τα ποσοστά, ωστόσο, ελάσσονος αιμορραγίας και αιμορραγίας από το γαστρεντερικό, δε μειώθηκαν στις ομάδες της ριβαροξαμπάνης.<sup>38</sup>

Παρά την έλλειψη τυχαιοποιημένων μελετών, έχουν δοκιμαστεί όλα τα DOACS σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και αιμοκάθαρση. Σε αναδρομική μελέτη, ελέγχθηκε το ποσοστό χορήγησης DOACs σε 102.504 ασθενείς με ΚΜ και σοβαρή ΧΝΝ (Crcl <30 mL/min) και 140.918 ασθενείς σε αιμοκάθαρση, με ΚΜ (11,6% του συνόλου των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών που ελέγχθηκαν). Η απιξαμπάνη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο DOAC, με ποσοστό 10,4% σε ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ και 10,5% σε αιμοκαθαιρόμενους. Ακολουθεί η ριβαροξαμπάνη (με ποσοστά 9,5% και 0,8%, αντίστοιχα), η νταμπικατράνη, (3,5% και 0,3%, αντίστοιχα) και τελευταία η εντοξαμπάνη (0,1% και 0,01%, αντίστοιχα).<sup>9,19</sup>

Κάποιοι συγγραφείς ισχυρίζονται πως τα ποσοστά αιμορραγίας είναι ίδια, τόσο σε χορήγηση DOACS, όσο και σε χορήγηση ΒΚΑ, κάποιοι πως είναι λιγότερο ασφαλή τα DOACS. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες συμβαδίζουν στα αποτελέσματα για την δραστηριότητα των

DOACS, σε σχέση με τους ΒΚΑ, όσον αφορά στην προφύλαξη από τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, σε ασθενείς με ΧΝΝ.<sup>13</sup>

Σε μελέτη παρατήρησης, που δημοσιεύτηκε το 2017 στις ΗΠΑ, συγκεντρώθηκαν στοιχεία από το 2010 έως το 2015 για 14.865 ασθενείς με ΚΜ, με διαφορετική νεφρική λειτουργία, οι οποίοι ελάμβαναν DOACs πλην της εντοξαμπάνης. Ελέγχθηκαν τα δεδομένα ασθενών, οι οποίοι λάμβαναν κανονική δόση φαρμάκου, ενώ είχαν ένδειξη για μειωμένη δόση, και ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν μειωμένη δόση, ενώ δεν ήταν απαραίτητο κάτι τέτοιο, βάσει νεφρικής λειτουργίας. Από τους 1473 ασθενείς που έπρεπε να λαμβάνουν μειωμένη δόση, το 43% είχαν αυξημένη συγκέντρωση φαρμάκου, κάτι που αύξησε τον κίνδυνο για αιμορραγία (αλλά δε μείωσε περαιτέρω τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικό επεισόδιο). Από τους 13392 ασθενείς που δεν είχαν λόγο να παίρνουν μειωμένη δόση, βάσει eGFR, το 13,3% είχε χαμηλή συγκέντρωση φαρμάκου, κάτι που οδήγησε σε αυξημένα περιστατικά ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αλλά όχι λιγότερες αιμορραγίες σε σχέση με τους υπόλοιπους, σε αυτούς που ελάμβαναν απιξαμπάνη. Σε αυτούς που ελάμβαναν νταμπιγκατράνη ή ριβαροξαμπάνη δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάλογα με τη δόσολογία. Τα παραπάνω δεδομένα δείχνουν πως πρέπει σίγουρα, να υπολογίζεται η δόση βάσει νεφρικής λειτουργίας και συννοσηρότητας, γιατί υπάρχει ο κίνδυνος υπερ- ή υπο-δοσολογίας, με τις αντίστοιχες παρενέργειες.<sup>39</sup>

Σε μετρήσεις που έχουν γίνει στο πλάσμα ασθενών, με διαφόρων σταδίων ΧΝΝ, που ελάμβαναν κάποιο DOAC βρέθηκε πως δεν υπάρχει αναλογική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα και του eGFR. Και, όπως ήταν αναμενόμενο, τα περισσότερα περιστατικά αιμορραγίας σημειώθηκαν στο peak της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα.<sup>13</sup>

Γι' αυτό και από το 2013 μια επιτροπή της Διεθνούς Κοινότητας για τη Θρόμβωση και την Αιμόσταση (International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH) έχει προτείνει τη μέτρηση των επιπέδων των DOAC στο πλάσμα ασθενών, στις εξής περιπτώσεις: σε ενεργό αιμορραγία, προεγχειρητικά (αν έχει λάβει ο ασθενής το φάρμακο μέσα στο τελευταίο 24ωρο ή και περισσότερο, σε στάδιο ΧΝΝ  $\geq 3b$ ), σε ασθενείς που λαμβάνουν DOAC και παρουσιάζουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, περιεγχειρητικά και σε ασθενείς με ακραίο σωματικό βάρος (για αποφυγή κινδύνου υπο- ή υπερδοσολογίας).<sup>13</sup>

Σε μετα-ανάλυση 17 μελετών, ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα και δραστηριότητα των αντιπηκτικών σε 20.490 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ. Τα αντιπηκτικά, σχετίστηκαν με 45% μεγαλύτερο κίνδυνο αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (13% μεγαλύτερο κίνδυνο για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 38% για αιμορραγικό). Ο συνολικός θρομβοεμβολικός κίνδυνος φαινόταν μειωμένος κατά 40%, ενώ ο συνολικός αιμορραγικός κίνδυνος αυξημένος κατά 31%.<sup>40</sup>

Σε μετα-ανάλυση μελετών το 2020, για τη χορήγηση των DOACS σε ασθενείς με ΧΝΝ, παρατηρήθηκε πως η μη χρήση αντιπηκτικού οδηγεί σε παρόμοιο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου, σε σχέση με τα DOACS. Συγκεκριμένα για την απιξαμπάνη, όταν χρησιμοποιείται σε πλήρη δόση (5mg δις ημερησίως), παρουσιάζει μικρότερα ποσοστά θνητότητας, σε σχέση με τη μειωμένη δόση απιξαμπάνης (2,5mg δις ημερησίως), τη βαρφαρίνη ή τη μη χορήγηση αντιπηκτικού. Επίσης παρατηρήθηκε πως τα αποτελέσματα από τη χορήγηση βαρφαρίνης, νταμπικατράνης και ριβαροξαμπάνης διαφοροποιούνται, σε σχέση με ασθενείς με πρωιμότερα στάδια ΧΝΝ, όταν χορηγούνται σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης αιμορραγιών.<sup>41</sup>

Σε αντίστοιχη μετα-ανάλυση 5 μεγάλων μελετών του 2022, σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των DOACS, σε σύγκριση με τη βαρφαρίνη, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, φάνηκε πως τα DOACS είναι το ίδιο αποτελεσματικά με τη βαρφαρίνη, στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αλλά υπήρχε αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς που ελάμβαναν DOACS, σε σχέση με αυτούς που ελάμβαναν βαρφαρίνη. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετική συγκέντρωση DOACS, που έχουν χρησιμοποιηθεί, στο υψηλό CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score σε κάποιους ασθενείς και στη μειωμένη δοσολογία των ΒΚΑ, που χρησιμοποιούνται σε μεγάλο ποσοστό στους αιμοκαθαιρόμενους στην κλινική πράξη (**Πίνακες 7, 8 και 9**).<sup>9</sup>

### **Απιξαμπάνη**

Η απιξαμπάνη αποβάλλεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 και από το γαστρεντερικό, ενώ μόνο το 20-25% αποβάλλεται από τους νεφρούς.<sup>42</sup> Κι αυτό την καθιστά καλή υποψήφια για τη χορήγησή της σε ασθενείς με ΧΝΝ. Έως πρόσφατα οι οδηγίες ήταν για λήψη του φαρμάκου ως eGFR 30ml/min.

Όπως προαναφέρθηκε, μετά τη μελέτη ARISTOTLE, και παρότι δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΤΣΧΝΝ στη μελέτη, έχει πάρει έγκριση από τον FDA, για χορήγησή της σ' αυτούς τους ασθενείς, σε δοσολογία 5mg δις ημερησίως.<sup>34,42</sup> Η απιξαμπάνη αποδείχθηκε ανώτερη της βαρφαρίνης στην πρόληψη των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και την εμφάνιση παρενεργειών, με μικρότερα ποσοστά αιμορραγιών και θνητότητας.<sup>43</sup> Πιο συγκεκριμένα, η ARISTOTLE συνέκρινε τη βαρφαρίνη με την απιξαμπάνη σε 269 ασθενείς με CrCl >30ml/min, αλλά και σε CrCl 25-30 mL/min, καθιστώντας την την πρώτη μελέτη που δοκίμασε τα DOACS σε ασθενείς με νεφρική λειτουργία CrCl <30 mL/min. Τα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων δε διαφέρανε ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών, αλλά τα ποσοστά αιμορραγίας ήταν σημαντικά μικρότερα στην ομάδα που ελάμβανε την απιξαμπάνη. Μάλιστα, κανείς από τους ασθενείς στην ομάδα της απιξαμπάνης δεν εμφάνισε ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, σε αντίθεση με 4 ασθενείς στην ομάδα της βαρφαρίνης. Μάλιστα, σε μετα-ανάλυση της ARISTOTLE, βρέθηκε πως η απιξαμπάνη ήταν πιο ασφαλής, σε ποσοστό εμφάνισης αιμορραγιών, σε σχέση με τη βαρφαρίνη, σε ασθενείς με μικρότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ( $\leq 50$  mL/min, όχι ΤΣΧΝΝ).<sup>7,34</sup>

Σε μετα-ανάλυση της ARISTOTLE, ελέγχοντας τη δραστικότητα και ασφάλεια της απιξαμπάνης, ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία, η απιξαμπάνη αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική στην πρόληψη και μείωση των θανάτων, ανεξάρτητα από το βαθμό νεφρικής λειτουργίας. Επίσης, παρουσίασε λιγότερα περιστατικά αιμορραγίας, σε όλο το φάσμα νεφρικής λειτουργίας, ενώ, παραδόξως, ήταν πιο ασφαλής, ως προς τις μείζονες αιμορραγίες, σε πιο προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ.<sup>17</sup>

Σε μελέτη των Siontis et al., που δημοσιεύτηκε το 2018, ανέλυσαν τα δεδομένα περίπου 25000 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, χρησιμοποιώντας το United States Renal Data System (USRDS), για να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και δραστικότητα της απιξαμπάνης έναντι της βαρφαρίνης. Βρήκαν πως η απιξαμπάνη, σε δοσολογία 5mg δις ημερησίως, παρουσίαζε στατιστικά μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ενώ τα περιστατικά μείζονος αιμορραγίας και θανάτων ήταν κατά 28% λιγότερα στην ομάδα της απιξαμπάνης, σε σχέση με αυτή της βαρφαρίνης. Σε ασθενείς που χορηγήθηκε μειωμένη δόση απιξαμπάνης (2,5mg x2 / ημέρα) παρουσιάστηκαν λιγότερα περιστατικά μείζονος αιμορραγίας, σε σχέση με τη βαρφαρίνη, ωστόσο το ποσοστό των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και θανάτων ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες. Η απιξαμπάνη, ανεξαρτήτου δόσης, δεν παρουσίασε ιδιαίτερες διαφορές στην προφύλαξη από αιμορραγία στο γαστρεντερικό ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα, σε σχέση με τη

βαρφαρίνη (Σχέδιο 3). Μεταξύ των δύο δόσεων απιξαμπάνης, η πλήρης δόση παρουσίαζε καλύτερη αποτελεσματικότητα, σε σχέση με τη μειωμένη δόση. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης συμβαδίζουν με τα ευρήματα της ARISTOTLE, σε ασθενείς σε μικρότερα στάδια ΧΝΝ.<sup>1</sup> Αξίζει να σημειωθεί πως, στην παρούσα μελέτη, η πλειοψηφία των ασθενών είχε αρκετά υψηλό CHA2DS2- VASc score ( $5.2 \pm 1.8$ ), σε σχέση με άλλες μελέτες, επομένως οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσίαζαν πολλαπλή συννοσηρότητα.<sup>9</sup>

Η μελέτη Renal-AF (RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation) το 2019 μελέτησε τη χρήση των DOACS στην αιμοκάθαρση. 154 ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: μία ομάδα στην οποία χορηγήθηκε απιξαμπάνη, σε δοσολογία 5mg δις ημερησίως και μια δεύτερη ομάδα, στην οποία χορηγήθηκε βαρφαρίνη, με στόχο την επίτευξη τιμής INR 2–3. Το 71% των ασθενών που έλαβαν απιξαμπάνη, τους χορηγήθηκε η συνήθης δόση των 5mg δις ημερησίως. Στους υπόλοιπους, χορηγήθηκε μειωμένη δόση, βάσει ενδείξεων. Τα ποσοστά μείζονος και ελάσσονος αιμορραγίας δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά ούτε και τα ποσοστά εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.<sup>9,13</sup> Ωστόσο, τα μισά περιστατικά αιμορραγίας αφορούσαν το σημείο παρακέντησης της αγγειακής προσπέλασης στην αιμοκάθαρση.<sup>38</sup>

Οι Sarratt, et al., σε μονοκεντρική αναδρομική μελέτη κούρτης, συνέκριναν τα δεδομένα από 160 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν είτε απιξαμπάνη είτε βαρφαρίνη. Δε βρήκαν διαφορές στα ποσοστά μείζονος και ελάσσονος αιμορραγίας μεταξύ των δύο ομάδων.<sup>9,44</sup>

Σε πρόσφατη μελέτη, με μικρό δείγμα ασθενών (7 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση), στην οποία μετρούσαν τα επίπεδα απιξαμπάνης στον ορό σε ασθενείς που ελάμβαναν 5mg ή 2,5mg δις ημερησίως, φάνηκε πως, αυτοί που λάμβαναν συνολικά 10mg απιξαμπάνης είχαν αρκετά αυξημένα επίπεδα φαρμάκου, προτείνοντας έτσι ως μέγιστη δοσολογία τα, συνολικά, 5mg σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.<sup>42</sup>

Σε μελέτη για τον έλεγχο της φαρμακοκινητικής της απιξαμπάνης σε ασθενείς με ΧΝΝ, ελέγχθηκαν 24 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1 – 4, συγκριτικά με 8 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Χορηγήθηκαν 10mg του φαρμάκου άπαξ ημερησίως και παρατηρήθηκε, όπως ήταν

αναμενόμενο, πως η συνολική έκθεση στο φάρμακο ήταν κατά 44% μεγαλύτερη σε άτομα με CrCl 15 ml/min, σε σχέση με αυτούς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.<sup>45</sup>

Σε αντίστοιχη μικρή μελέτη φαρμακοκινητικής της απιξαμπάνης, συμπεριλήφθηκαν αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς και η σύγκριση έγινε με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ολοκληρώθηκε η μελέτη με 8 αιμοκαθαιρόμενους και 8 άτομα με μέση CL<sub>Cr</sub> 125 mL/min. Μετά από μονή δόση των 5mg, το peak της συγκέντρωσης του φαρμάκου ήταν στις 2 ώρες και στις δύο ομάδες και από εκεί κι έπειτα μειώθηκε με παρόμοιο τρόπο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου ήταν 13 ώρες στους αιμοκαθαιρόμενους και 20 ώρες στην ομάδα ελέγχου. Αν η αιμοκάθαρση ξεκινούσε 2 ώρες μετά τη λήψη του φαρμάκου, παρουσιαζόταν μείωση της μέγιστης συγκέντρωσής του κατά 13%. Η πρωτεϊνική δέσμευση ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, ενώ οι τιμές INR, PT και APTT ήταν παρόμοιες, επίσης. Άμεση γραμμική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της δράσης έναντι του παράγοντα Χα και της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης στο πλάσμα, με ελαφρώς χαμηλότερη κλίση στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση παρατηρούνταν αύξηση της συγκέντρωσης της απιξαμπάνης κατά 36%, όταν το φάρμακο χορηγούνταν μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης, κάτι που αντικατοπτρίζει το μειωμένο νεφρικό μεταβολισμό του φαρμάκου, αλλά και τη μειωμένη απέκκρισή του κατά την αιμοκάθαρση (σε τετράωρη συνεδρία αιμοκάθαρσης παρατηρείται μόλις 6.7% κάθαρση του φαρμάκου.<sup>19</sup>). Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν δείχνουν πως ίσως δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (εκτός αν είναι  $\geq 80$  ετών και  $\leq 60$ kg). Μία και μόνο δόση των 5mg ήταν καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Η δοσολογία της απιξαμπάνης, σύμφωνα με τον FDA, προήλθε από τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης.<sup>46</sup>

Σε μελέτη κοόρτης του 2020, οι Mavrakanas et al. συνέλεξαν δεδομένα από τοUSRDS για 521 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με απιξαμπάνη για νεοδιαγνωσθείσα ΚΜ και τα συνέκριναν με 1561 ανάλογους ασθενείς, οι οποίοι δεν έλαβαν καμία αντιπηκτική θεραπεία. Η απιξαμπάνη δε σχετίστηκε με περισσότερα επεισόδια ισχαιμικού ή αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Ωστόσο, η απιξαμπάνη είχε περισσότερα περιστατικά θανατηφόρας ή ενδοκράνιας αιμορραγίας, παρόμοια ποσοστά που συναντώνται σε άλλες μελέτες με τη χρήση ΒΚΑ.<sup>47</sup>

Παρότι δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου για τα DOACs, η απιξαμπάνη χορηγείται σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Σε δεδομένα που ελέγχθηκαν σε βάθος 6 μηνών, το 2015, βρέθηκε πως στο 3,5% των ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση με ΚΜ, είχε συνταγογραφηθεί απιξαμπάνη.<sup>23</sup>

### **Νταμπιγκατράνη και ριβαροξαμπάνη**

Η νταμπιγκατράνη είναι άμεσος αναστολέας της θρομβίνης και παρουσιάζει το μεγαλύτερο ποσοστό νεφρικού μεταβολισμού απ' όλα τα DOACs (80%). Χάρη στη δομή του φαρμάκου, από την άλλη, ένα μεγάλο ποσοστό (~65%) φεύγει με την αιμοκάθαρση. Ακόμη κι έτσι, όμως, φαίνεται πως η συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αυξάνει έως και στο διπλάσιο, σε σχέση με αυτή των ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.<sup>48</sup>

Η νταμπιγκατράνη έλαβε έγκριση το 2010 για χορήγησή της στους ασθενείς με ΧΝΝ, μετά τη μελέτη RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). Αποδείχθηκε, σε δοσολογία 150mg δις ημερησίως, ανώτερη της βαρφαρίνης στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αν και είχε παρόμοια συμπεριφορά όσον αφορά τα αιμορραγικά επεισόδια (με τα τελευταία να αυξάνουν, όσο μειωνόταν η νεφρική λειτουργία). Γι' αυτό και προτάθηκε μείωση της δόσης στα 75mg δις ημερησίως, σε ασθενείς με CrCl 15 - 30 ml/min<sup>19,23</sup>

Η ριβαροξαμπάνη είναι αναστολέας του παράγοντα Χα και είναι το DOAC με τη μικρότερη νεφρική απέκκριση, μετά την απιξαμπάνη, γεγονός που την καθιστά τον δεύτερο καλύτερο υποψήφιο για τη θεραπεία της ΚΜ σε ασθενείς με ΧΝΝ. Το 1/3 του φαρμάκου μεταβολίζεται στους νεφρούς και το υπόλοιπο στο ήπαρ, ενώ η κάθαρσή της κατά την αιμοκάθαρση είναι ελάχιστη.<sup>23</sup>

Με τη σειρά της, έλαβε έγκριση το 2011 για ασθενείς με ΧΝΝ, μετά τη μελέτη ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). Στη μελέτη ελέγχθηκαν 14.264 ασθενείς με ΚΜ και μέσο CHADS2 score 3.5 και παρατηρήθηκε πως η ριβαροξαμπάνη ήταν εξίσου αποτελεσματική και ασφαλής με τη βαρφαρίνη σε ασθενείς με CrCl >30 ml/min.<sup>19</sup>



Υπάρχει μελέτη δύο κέντρων που αφορούσε 18 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και στους οποίους έλεγξαν τη φαρμακοκινητική της ριβαροξαμπάνης σε σχέση με αυτή σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Χορηγήθηκαν 10mg ριβαροξαμπάνης αμέσως μετά την αιμοκάθαρση, για τρεις συνεχόμενες αιμοκαθάρσεις, και μετρήθηκε η συγκέντρωση του φαρμάκου για 44 ώρες μετά. Έπειτα, χορηγήθηκε η ίδια δόση 6-8 ώρες πριν την αιμοκάθαρση και ελέγχθηκε η επίδραση της αιμοκάθαρσης στη συγκέντρωση του φαρμάκου. Οι παραπάνω τιμές συγκρίθηκαν με τη συγκέντρωση του φαρμάκου σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι οποίοι ελάμβαναν 20mg ριβαροξαμπάνης. Παρατηρήθηκε πως η συγκέντρωση του φαρμάκου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες και πως δεν επηρεαζόταν από την αιμοκάθαρση.<sup>17,49</sup>

Κι άλλες μικρές μελέτες φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής, παρατήρησαν πως η συγκέντρωση του φαρμάκου ήταν παρόμοια ανάμεσα σε αιμοκαθαιρόμενους που λάμβαναν 15mg ριβαροξαμπάνης και άτομα με μέτρια και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους χορηγήθηκαν 20mg ριβαροξαμπάνης. Επίσης, δεν παρατήρησαν ιδιαίτερες αλλαγές στη μέγιστη συγκέντρωση της ριβαροξαμπάνης προ και μετά αιμοκάθαρσης.<sup>50</sup> Όλες οι προαναφερόμενες μελέτες οδήγησαν τον FDA να προτείνει μείωση της δόσης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς στα 15mg, από το 2016.<sup>23</sup>

Η πρώτη μελέτη που έλεγξε την ασφάλεια της νταμπιγκατράνης και της ριβαροξαμπάνης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ήταν το 2015 στις ΗΠΑ. Συγκέντρωσε δεδομένα 281 αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, στους οποίους είχε χορηγηθεί νταμπιγκατράνη και 244 ασθενών, που τους χορηγήθηκε ριβαροξαμπάνη (τα 2/3 ελάμβαναν 15mg και οι υπόλοιποι 20mg). Η σύγκριση έγινε με 8064 ασθενείς, που λάμβαναν βαρφαρίνη. Μόνο στο 15% των ασθενών, στους οποίους χορηγήθηκε νταμπιγκατράνη, χρησιμοποιήθηκε μειωμένη δόση των 110mg. Παρατηρήθηκε αύξηση των αιμορραγικών θανάτων και αύξηση των νοσηλειών λόγω αιμορραγίας κατά 80% στους ασθενείς με νταμπιγκατράνη και 40%, στους ασθενείς που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη 20mg, σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη.<sup>2</sup> Αξίζει να σημειωθεί πως η πλειονότητα (~86% των ασθενών), που ελάμβαναν βαρφαρίνη στη μελέτη, είχαν υποθεραπευτικά επίπεδα του φαρμάκου στον οργανισμό τους, με αποτέλεσμα τιμή INR κάτω του στόχου (2-3).<sup>9</sup> Τα ποσοστά αιμορραγιών στις ομάδες των DOACs ήταν, όπως φάνηκε, δοσοεξαρτώμενα. Το 69% των ασθενών που έπαιρναν 150mg νταμπιγκατράνης δις ημερησίως εμφάνισε μείζονα αιμορραγία, έναντι του 25,4% των ασθενών που έπαιρναν 75mg δις ημερησίως.

Στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 42,6% σε όσους έπαιρναν 20mg άπαξ ημερησίως και 23,9% σε όσους έπαιρναν 15mg του φαρμάκου. Το ποσοστό αιμορραγιών στους ασθενείς που ελάμβαναν 15mg ριβαροξαμπάνης ήταν ίδιο με αυτό των ασθενών που έπαιρναν βαρφαρίνη.<sup>2</sup> Στη μελέτη ελέγχθηκε, πλην των άλλων, η επίπτωση των συνθηκών αιμοκάθαρσης και της κάθαρσης της ουρίας στην αιμορραγία στις δύο ομάδες των DOACs. Στην ομάδα της νταμπιγκατράνης (της οποίας μεγάλο ποσοστό αφαιρείται κατά την αιμοκάθαρση), οι ασθενείς που επετύγχαναν κάθαρση ουρίας < 230 cc/ min παρουσίαζαν μεγαλύτερο ποσοστό αιμορραγίας, σε σχέση με αυτούς που είχαν κάθαρση ουρίας 230 cc/min. Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη διαφορά στους ασθενείς που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη, καθώς η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα των ασθενών δεν επηρεάζεται από την αιμοκάθαρση. Μειωμένες συνεδρίες αιμοκάθαρσης, επίσης, σχετίζονταν με περισσότερα περιστατικά αιμορραγίας και στην ομάδα της νταμπιγκατράνης και σε αυτή της ριβαροξαμπάνης (**Σχέδιο 4**).<sup>2</sup>

Μια αναδρομική μελέτη, η οποία συγκέντρωσε, σε διάστημα 6 ετών, στοιχεία ασθενών με ΚΜ, που λάμβαναν νταμπιγκατράνη ή βαρφαρίνη, έδειξε διάφορα αποτελέσματα ανάλογα με το βαθμό νεφρικής λειτουργίας. Από τους 17.015 που ελέγχθηκαν, οι 5.469 ελάμβαναν νταμπιγκατράνη και οι υπόλοιποι 11.546 βαρφαρίνη. Από το σύνολο των ασθενών, οι μισοί είχαν ήπια νεφρική ανεπάρκεια (GFR 60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), το 30% ΧΝΝ σταδίου 3 (GFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) και μόλις το 2% των ασθενών έπασχε από σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Οι υπόλοιποι είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Από τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν φάνηκε πως, όσο μειωνόταν ο ρυθμός πειραματικής διήθησης, τόσο αυξανόταν το ποσοστό μείζονος αιμορραγίας στους ασθενείς που ελάμβαναν νταμπιγκατράνη. Μάλιστα, στους ασθενείς με σοβαρή ΧΝΝ, ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (κυρίως από το γαστρεντερικό) τετραπλασιαζόταν στους ασθενείς της νταμπιγκατράνης, σε σχέση με αυτούς της βαρφαρίνης.<sup>51</sup>

Υπάρχει μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 1896 ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 5 ή/και αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, που ελάμβαναν ριβαροξαμπάνη (σε μόλις 38,7% χορηγήθηκε δόση μικρότερη των 20mg) και τους συνέκρινε με 4848 αντίστοιχους ασθενείς, που ελάμβαναν βαρφαρίνη. Παρατηρήθηκε 32% μείωση των περιστατικών μείζονος αιμορραγίας στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης, χωρίς να σημειωθεί κάποιο όφελος, σε σχέση με τη βαρφαρίνη, στο ποσοστό εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>52</sup>

Σε αναδρομική μελέτη των Miao et al. το 2020, έγινε σύγκριση μεταξύ 787 αιμοκαθαρόμενων με ΚΜ, που λάμβαναν ριβαροξαμπάνη και αντίστοιχων 1836 που ελάμβαναν απιξαμπάνη. Μόνο το 29% των ασθενών έλαβαν μειωμένη δόση φαρμάκων. Δεν παρατήρησαν διαφορές στα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων ή μείζονων αιμορραγιών ανάμεσα στις δύο ομάδες.<sup>53</sup>

Όπως προαναφέρθηκε, σε μετα-ανάλυση μελέτης, που έγινε για τη σύγκριση της ριβαροξαμπάνης με τη βαρφαρίνη, σχετικά με την εξέλιξη της αρτηριακής αγγειακής επασβέστωσης, βρέθηκε πως η ομάδα που ελάμβανε ριβαροξαμπάνη, ενώ παρουσίασε παρόμοια ποσοστά στα θρομβοεμβολικά επεισόδια με τη βαρφαρίνη, είχε αρκετά μικρότερα περιστατικά μείζονος και, κυρίως, απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας.<sup>9</sup>

Η μειωμένη ασφάλεια της νταμπιγκατράνης σε σχέση με τα αντιπηκτικά, με τα οποία έχει συγκριθεί, περιορίζει τη χρήση της στους ασθενείς με ΧΝΝ. Κι αυτός ο περιορισμός ήταν ακόμη πιο έντονος πριν την είσοδο του idarucizumab, ως αντίδοτο της νταμπιγκατράνης στις περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας. Όσο για τη ριβαροξαμπάνη, τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών είναι αρκετά υποσχόμενα, αλλά μένει να δούμε περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες για τη χρήση της στους ασθενείς με αιμοκάθαρση. Ως τότε, ανασταλτικός παράγοντας είναι, επίσης, η δύσκολη αναχαίτιση της αντιπηκτικής δράσης του φαρμάκου, όπως όλων των DOACs.

Ενδιαφέρον έχει η χρήση του συστήματος προσρόφησης κυττοκινών CytoSorb, που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της σήψης και το οποίο έχει λάβει έγκριση στην Ευρωπαϊκή Ένωση για τη χρήση του στην περίπτωση απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας προκαλούμενης από τη χορήγηση ριβαροξαμπάνης. Είναι εύκολο στη χρήση, καθώς μπορεί να τοποθετηθεί εύκολα σε μηχανήμα αιμοκάθαρσης. Αναφέρονται στη βιβλιογραφία περιστατικά με αιμορραγία από νταμπιγκατράνη, στα οποία έχει δοκιμαστεί με επιτυχία το συγκεκριμένο σύστημα.<sup>13,54</sup> Αν και δεν είναι, ακόμη, ιδιαίτερα διαδεδομένο στην κλινική πράξη, είναι αρκετά υποσχόμενο για τις περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας από τη χρήση των DOACs.

### **Εντοξαμπάνη**

Η εντοξαμπάνη είναι ο αναστολέας του παράγοντα Χα με το μεγαλύτερο ποσοστό νεφρικού μεταβολισμού. Έλαβε αρχικά έγκριση για χρήση της σε ασθενείς με ΧΝΝ με τη μελέτη

ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction 48). Σ' αυτή τη μελέτη των 21.105 ασθενών, δοκιμάστηκε η εντοξαμπάνη σε ασθενείς με ΚΜ και ΧΝΝ με CrCl >30 ml/min και βρέθηκε πως δεν υστερεί στην πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων και ότι, μάλιστα, είναι πιο ασφαλής, ως προς την εμφάνιση αιμορραγίας σε αυτούς τους ασθενείς, σε σχέση με τη βαρφαρίνη.<sup>19</sup> Σε μετα-ανάλυση, μάλιστα, παρατηρήθηκε πως τα περιστατικά θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αιμορραγιών ήταν παρόμοια στις ομάδες της εντοξαμπάνης και της βαρφαρίνης, ακόμη και σε CrCl < 30 ml/min.<sup>19</sup>

Όσον αφορά στη φαρμακοκινητική της, φαίνεται πως η συγκέντρωσή της είναι παρόμοια σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ΧΝΝ, κάτι που υποδηλώνει πως ίσως κάνει plateau από ένα σημείο και μετά, ανεξάρτητα από το βαθμό νεφρικής λειτουργίας.<sup>23</sup>

Μια μικρή open label μελέτη, συμπεριέλαβε 10 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς και έλεγξε τη φαρμακοκινητική της εντοξαμπάνης, σε σχέση με την αιμοκάθαρση. Χορήγησαν 15mg του φαρμάκου 2 ώρες πριν τη συνεδρία, μέτρησαν τη συγκέντρωση του φαρμάκου μετά την αιμοκάθαρση και μια εβδομάδα μετά χορηγήθηκαν εκ νέου 15mg σε μέρα μεταξύ των αιμοκαθάρσεων και επανυπολογίστηκε η συγκέντρωση της εντοξαμπάνης. Δε φάνηκε να υπάρχει διαφορά στην κάθαρση του φαρμάκου και στη συγκέντρωση του στη μία και στην άλλη περίπτωση. Η αιμοκάθαρση είχε ελάχιστη επίδραση στη συγκέντρωση της εντοξαμπάνης (μόλις 9% του φαρμάκου με μία συνεδρία διάρκειας 4 ωρών, υπό ιδανικές συνθήκες<sup>19</sup>).<sup>17</sup>

Στους ασθενείς, όμως, που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση χορηγείται σε πολύ μικρό ποσοστό, εκτός οδηγίων. Κι αυτό επειδή λίγα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τη δραστητικότητα και ασφάλεια της εντοξαμπάνης σε ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και ΚΜ.<sup>55</sup>

## Νέες μελέτες

Διεξάγονται αυτή τη στιγμή τρεις μελέτες, που θα δώσουν περισσότερα στοιχεία σχετικά με τη χρήση των αντιπηκτικών σε αιμοκαθαρόμενους ασθενείς:

- Η γερμανική μελέτη AXADIA, μια open label τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, θα δώσει δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της απιξαμπάνης έναντι του ΒΚΑ φενπροκουμόνη σε ασθενείς με ΚΜ στην αιμοκάθαρση.<sup>56</sup>
- Η μελέτη AVKDIAL συγκρίνει τον αιμορραγικό και θρομβωτικό κίνδυνο των από του στόματος αντιπηκτικών, σε σύγκριση με τη μη χορήγηση αντιπηκτικών σε αιμοκαθαίρομενους με ΚΜ.
- Η μελέτη SAFE-D, μια open label τυχαιοποιημένη μελέτη εξετάζει, για 26 εβδομάδες, τη χρήση αντιπηκτικών σε ασθενείς με ΚΜ και ΤΣΧΝΝ, χωρίζοντάς τους σε τρεις ομάδες: ομάδα που λαμβάνει απιξαμπάνη (5mg ή 2,5mg δις ημερησίως), ομάδα που λαμβάνει βαρφαρίνη και ομάδα που δε λαμβάνει κανένα αντιπηκτικό.

Παρατηρείται, γενικά, διαφορετική προσέγγιση από τους νεφρολόγους και τους καρδιολόγους στη θεραπεία των ασθενών με ΧΝΝ στην κλινική πράξη. Σε πανευρωπαϊκά συνέδρια καρδιολογίας και νεφρολογίας, το 2020, μοιράστηκε ερωτηματολόγιο στους ειδικούς, σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΝΝ και ΚΜ. Συνολικά συμμετείχαν 306 καρδιολόγοι και νεφρολόγοι (160 και 146, αντίστοιχα). Έχει ενδιαφέρον πως το ποσοστό των καρδιολόγων που πιστεύουν πως δεν υπάρχει συνεργασία μεταξύ των δύο ειδικοτήτων είναι 12,5%, ενώ το αντίστοιχο των νεφρολόγων είναι στο 37,9%. Παρότι και οι δύο ειδικότητες δήλωσαν πως θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία μεταξύ τους στη λήψη απόφασης για τη θεραπεία των συγκεκριμένων ασθενών, φάνηκε πως προσεγγίζουν διαφορετικά το θέμα. Ενώ οι καρδιολόγοι χρησιμοποιούν ως βάση το CHA2DS2-VASc score για να τους κατευθύνει στο αν θα χορηγήσουν αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς και σε τι δόση, οι νεφρολόγοι χρησιμοποιούν την εξίσωση CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) για υπολογισμό της νεφρικής λειτουργίας, ώστε να αποφασίσουν ποια δόση θα χορηγηθεί (παρά τη σύσταση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού φαρμάκων – EMA – να χρησιμοποιείται η εξίσωση Cockcroft–Gault). Επίσης, ενώ οι καρδιολόγοι εστιάζουν στην αποκατάσταση του ρυθμού σε ασθενείς με ΚΜ, με τα μέσα που διαθέτουν (ablation ή/και αντι-αρρυθμικά, όπως η προπαφενόνη, η δροδεναρόνη και η

φλεκανίδη) οι νεφρολόγοι ενδιαφέρονται περισσότερο για τη ρύθμιση της συχνότητας.<sup>11</sup> Μάλιστα, είναι γεγονός πως λίγοι νεφρολόγοι θα συνταγογραφούσαν αντιπηκτικά σε αιμοκαθαιρόμενο ασθενή με ΚΜ, που εμφανίζει ταυτόχρονα υψηλό θρομβοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>31</sup> Ίσως ο συνδυασμός των μέσων, που διαθέτουν αμφότερες οι ειδικότητες, και η καλύτερη συνεργασία να έφερνε τα επιθυμητά αποτελέσματα στη διαχείριση αυτής της ειδικής ομάδας ασθενών.

#### **4. Συμπεράσματα**

Από τους ασθενείς που ελέγχθηκαν για την παρούσα εργασία, ο επιπολασμός της ΚΜ είναι μέσα στο εύρος του επιπολασμού, που αναφέρεται σε διάφορες μελέτες. Επίσης, παρατηρήθηκε, όπως είναι γνωστό, πως τα 2/3 των ασθενών με ΚΜ είναι άρρενες. Σε αντίθεση με τα δεδομένα από μελέτες που προαναφέρθηκαν, η πλειοψηφία των ασθενών με ΚΜ λαμβάνει κάποιον αντιθρομβωτικό παράγοντα για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Όπως ήταν αναμενόμενο, ο μέσος όρος των HAS-BLED και CHAD2VASC2 Scores ήταν υψηλός σ' αυτούς τους ασθενείς. Τα ποσοστά εμφάνισης νέου θρομβοεμβολικού επεισοδίου ήταν υψηλότερα σε όσους είχαν CHAD2VASC2 Score  $\geq 3$ , ενώ οι περισσότερες μείζονες αιμορραγίες παρατηρήθηκαν σε HAS-BLED score  $> 5$ . Ο χρόνος παραμονής στην ΑΜΚ δε φάνηκε να παίζει ιδιαίτερο ρόλο στο ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν κάποιο νέο αιμορραγικό ή θρομβοεμβολικό επεισόδιο. Αντίθετα, η ΚΜ φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικό ή αιμορραγικό επεισόδιο, με τα χρόνια. Σε ασθενείς που είχαν στο ιστορικό τους ένα τουλάχιστον επεισόδιο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, είχαν περίπου διπλάσιο κίνδυνο για εμφάνιση νέου. Ενώ, σε όσους είχαν ένα τουλάχιστον περιστατικό μείζονος αιμορραγίας, παρατηρήθηκε περίπου 12 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για κάποιο νέο επεισόδιο αιμορραγίας. Από τα αντιθρομβωτικά που χορηγήθηκαν ως θεραπεία για την ΚΜ, η απιξαμπάνη ήταν αυτή που παρουσίασε μικρότερο ποσοστό πρόληψης από νέο θρομβοεμβολικό/ισχαιμικό επεισόδιο και λιγότερη ασφάλεια, όσον αφορά στην εμφάνιση αιμορραγίας. Όσον αφορά στην τιμή του INR, δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στα ποσοστά εμφάνισης αιμορραγιών ή θρομβοεμβολικού επεισοδίου σε ασθενείς με χαμηλότερο, από το επιθυμητό, INR και σε αυτούς με INR 2 – 3.

Από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην εργασία, η απιξαμπάνη φαίνεται να είναι ένα αρκετά ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο για την πρόληψη των θρομβοεμβολικών επεισοδίων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ. Αν και μελέτες φαρμακοκινητικής συστήνουν χαμηλότερη δοσολογία σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ή ακόμη και μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό των ασθενών σε ειδικές περιπτώσεις, από το σύνολο των ασθενών που παρατηρήθηκαν στις μελέτες, η συνιστώμενη δόση παραμένουν τα, συνολικά, 10mg ημερησίως, για το επιθυμητό αποτέλεσμα, με εξαίρεση ίσως των ασθενών αυξημένης ηλικίας ή μειωμένου σωματικού βάρους.

Η ριβαροξαμπάνη, λόγω μειωμένου νεφρικού μεταβολισμού, και η νταμπιγκατράνη, που απομακρύνεται κατά μεγάλο μέρος από την αιμοκάθαρση, φαίνεται να είναι τα επόμενα DOACs που θα μελετηθούν περισσότερο για χορήγησή τους σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Ήδη, λόγω καλής ανταπόκρισης της στους αιμοκαθαιρόμενους, έχει λάβει έγκριση, στις ΗΠΑ, η χορήγηση χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης, με μικρότερο, βέβαια, βαθμό ένδειξης.

Η εντοξαμπάνη, καθώς παρουσιάζει σημαντικό νεφρικό μεταβολισμό, αλλά και επειδή δεν αφαιρείται καθόλου κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, δε φαίνεται να συνιστάται, ούτε έχει μελετηθεί, σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

## **5. Συζήτηση**

Οι αιμοκαθαιρόμενοι είναι μια ιδιαίτερη ομάδα ασθενών, με αυξημένο καρδιοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο. Ο τελευταίος αυξάνει σημαντικά όταν προστίθεται στο πλάνο και η ΚΜ. Ακόμη υπάρχουν αμφιβολίες για την αναγκαιότητα χορήγησης αντιθρομβωτικών ως θεραπεία πρόληψης για τους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με ΚΜ. Η χρήση των ΒΚΑ, ως τώρα, θεωρήθηκε αποτελεσματική στην πρόληψη του θρομβοεμβολικού κινδύνου, με σημαντικές ωστόσο επιπλοκές.

Τα DOACs, μετά την έγκρισή τους για χορήγηση σε ασθενείς με ΧΝΝ, φαίνονται αρκετά καλή εναλλακτική. Ωστόσο, δεν είναι όλα τα DOACs το ίδιο. Λόγω του διαφορετικού νεφρικού μεταβολισμού τους, πρέπει να εξετάζονται χωριστά και όχι ως ομάδα. Θα πρέπει να γίνουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου και όχι απλώς προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, ώστε να εξεταστεί η πραγματική τους ωφέλεια ή μη, σε σχέση με άλλα αντιπηκτικά,

με τη χορήγηση αντιαιμοπεταλιακών, με τη μη χρήση αντιθρομβωτικών στην ΚΜ, ακόμη και μεταξύ τους. Η σωστή επιλογή των ασθενών στις μελέτες είναι απαραίτητη. Οι ασθενείς θα πρέπει να εξεταστούν ως προς τον αιμορραγικό ή θρομβοεμβολικό κίνδυνο με τα σωστά εργαλεία, θα πρέπει να εξετασθεί η ανάγκη χορήγησης αντιθρομβωτικής αγωγής ή μη, να ελεγχθεί η συννοσηρότητα, η συγχορήγηση φαρμάκων που μπορεί να συμβάλλουν στο συνολικό αιμορραγικό ή θρομβοεμβολικό κίνδυνο (ίσως και να πρέπει να διακοπούν αυτά τα φάρμακα, όσο θα εξετάζεται η δραστηριότητα και ασφάλεια των DOACs στις μελέτες). Θα πρέπει ίσως ακόμη, παράλληλα με τα αποτελέσματα από τη χορήγησή τους, να ελεγχθεί και η συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό των ασθενών ή ακόμη και τα επίπεδα του παράγοντα Χα ή της θρομβίνης, για την νταμπιγκατράνη αντίστοιχα, ώστε να ελεγχθεί η δραστηριότητά τους.

Στη συλλογή δεδομένων της παρούσας προοπτικής μελέτης παρατήρησης, δεν επιτεύχθηκε διαχωρισμός των ασθενών σε ομάδες με παρόμοια χαρακτηριστικά, πλην του αντιθρομβωτικού για την ΚΜ, ώστε να υπάρξουν σαφή αποτελέσματα. Ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και δεν υπήρξε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν ΚΜ. Η μεγάλη ετερογένεια των ασθενών δε βοήθησε στην εξαγωγή σωστών στατιστικών αποτελεσμάτων.

Αν και οι ασθενείς με ΤΣΧΝΝ και ΚΜ βρίσκονται, εξ ορισμού, σε μεγάλο θρομβοεμβολικό κίνδυνο, ίσως ο κίνδυνος να μη μεταβάλλεται ακόμη και με τη χορήγηση αντιθρομβωτικών, ενώ επιπλέον προστίθεται και υψηλός αιμορραγικός κίνδυνος σε αυτούς τους ασθενείς με τη χρήση τους. Επιπλέον, οι αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν μεγάλη συννοσηρότητα με νοσήματα που από μόνα τους ή εξαιτίας της θεραπείας που λαμβάνουν για αυτά, συμβάλλουν στον υψηλό θρομβοεμβολικό και αιμορραγικό κίνδυνο, αντίστοιχα.

Είναι απαραίτητο, λοιπόν, να γίνουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, για να βγουν έγκυρες οδηγίες για τη χορήγηση αντιθρομβωτικών στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή.



## **Βιβλιογραφία**

1. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018;138(15):1519-1529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
2. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation* 2015;131(11):972-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014113.
3. AlAwwa I, Al-Hindi R, Alfraihat N, et al. Prevalence and associated factors of undiagnosed atrial fibrillation among end-stage renal disease patients on maintenance haemodialysis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2020;20(1):186. DOI: 10.1186/s12872-020-01473-6.
4. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1504-10. DOI: 10.2215/CJN.00770208.
5. Mavrakanas TA, Charytan DM, Winkelmayer WC. Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020;29(5):489-496. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000634.
6. De Vriese AS, Caluwe R, Pyfferoen L, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *JASN* 2020;31:186-196.
7. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2020;141(17):1384-1392. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044059.
8. Hsieh HL, Hsu SC, Cheng HS, et al. The influence of atrial fibrillation on the mortality of incident ESRD patients undergoing maintenance hemodialysis. *PLoS One* 2020;15(1):e0228405. DOI: 10.1371/journal.pone.0228405.
9. Elfar S. Direct Oral Anticoagulants vs. Warfarin in Hemodialysis Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2022;9.
10. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(10):3816-22. DOI: 10.1093/ndt/gfs416.
11. Mark PB, Vecchio LD, Valdivielso JM, Malyszko J. Same rhythm, different song—approaches to atrial fibrillation management by cardiologists and nephrologists. *Clin Kidney J* 2021;14(1):9-13. DOI: 10.1093/ckj/sfaa146.
12. Roberts PR, Stromberg K, Johnson LC, Wiles BM, Mavrakanas TA, Charytan DM. A Systematic Review of the Incidence of Arrhythmias in Hemodialysis Patients Undergoing Long-Term

- Monitoring With Implantable Loop Recorders. *Kidney Int Rep* 2021;6(1):56-65. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.10.020.
13. Grandone E, Aucella F, Barcellona D, et al. Position paper on the safety/efficacy profile of Direct Oral Anticoagulants in patients with Chronic Kidney Disease: Consensus document of Societa Italiana di Nefrologia (SIN), Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) and Societa Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISSET). *J Nephrol* 2021;34(1):31-38. DOI: 10.1007/s40620-020-00768-3.
  14. Mavrakanas TA. Should Oral Anticoagulation Be Used in ESKD Patients on Hemodialysis with Atrial Fibrillation?: COMMENTARY. *Kidney360* 2021;2(9):1412-1414. DOI: 10.34067/KID.0001372021.
  15. Baek SD, Jeung S, Kang JY, Jeon KH. Dialysis-specific factors and incident atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2020;42(1):785-791. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1801467.
  16. Roy-Chaudhury P, Tumlin JA, Koplan BA, et al. Primary outcomes of the Monitoring in Dialysis Study indicate that clinically significant arrhythmias are common in hemodialysis patients and related to dialytic cycle. *Kidney Int* 2018;93(4):941-951. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.019.
  17. McCullough PA, Ball T, Cox KM, Assar MD. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Pro. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(11):2079-2084. DOI: 10.2215/CJN.02680316.
  18. Lau YC. Management of Atrial Fibrillation in Patients with Kidney Disease. *Journal of Atrial Fibrillation* 2014;6(6):83-90.
  19. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, et al. Nonvitamin K Anticoagulant Agents in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease or on Dialysis With AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(24):2888-99. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.082.
  20. van Zyl M, Abdullah HM, Noseworthy PA, Siontis KC. Stroke Prophylaxis in Patients with Atrial Fibrillation and End-Stage Renal Disease. *J Clin Med* 2020;9(1). DOI: 10.3390/jcm9010123.
  21. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115(17):287-294. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0287.
  22. Sood MM, Larkina M, Thumma JR, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2013;84(3):600-8. DOI: 10.1038/ki.2013.170.
  23. Hu A, Niu J, Winkelmayr WC. Oral Anticoagulation in Patients With End-Stage Kidney Disease on Dialysis and Atrial Fibrillation. *Semin Nephrol* 2018;38(6):618-628. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.08.006.

24. Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3(4):e202175. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2175.
25. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2017;184:37-46. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.016.
26. Winkelmayr WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(11):2662-8. DOI: 10.2215/CJN.04550511.
27. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(10):2223-33. DOI: 10.1681/ASN.2009030319.
28. Sood MM, Komenda P, Sood AR, Rigatto C, Bueti J. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest* 2009;136(4):1128-1133. DOI: 10.1378/chest.09-0730.
29. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 2014;129(11):1196-203. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004777.
30. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, et al. Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017;33(6):737-746. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.02.004.
31. Keskar V, Sood MM. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Con. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(11):2085-2092. DOI: 10.2215/CJN.03200316.
32. De Vriese AS, Caluwe R, Pyfferoen L, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(1):186-196. DOI: 10.1681/ASN.2019060579.
33. Donze J, Rodondi N, Waeber G, Monney P, Cornuz J, Aujesky D. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med* 2012;125(11):1095-102. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.04.005.
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(11):981-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.

35. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140(2):e125-e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
36. Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, et al. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society Comprehensive Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol* 2020;36(12):1847-1948. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.09.001.
37. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
38. De Vriese AS, Caluwe R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(6):1474-1483. DOI: 10.1681/ASN.2020111566.
39. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(23):2779-2790. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.600.
40. Wong CX, Odutayo A, Emdin CA, Kinnear NJ, Sun MT. Meta-Analysis of Anticoagulation Use, Stroke, Thromboembolism, Bleeding, and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis. *Am J Cardiol* 2016;117(12):1934-41. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.042.
41. Chen HY, Ou SH, Huang CW, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin in Patients with Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig* 2021;41(4):341-351. DOI: 10.1007/s40261-021-01016-7.
42. Mavranakas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(7):2241-2248. DOI: 10.1681/ASN.2016090980.
43. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J* 2010;159(3):331-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.07.035.

44. Sarratt SC, Nesbit R, Moye R. Safety Outcomes of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With End-Stage Renal Disease. *Ann Pharmacother* 2017;51(6):445-450. DOI: 10.1177/1060028017694654.
45. Chang M, Yu Z, Shenker A, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol* 2016;56(5):637-45. DOI: 10.1002/jcph.633.
46. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016;56(5):628-36. DOI: 10.1002/jcph.628.
47. Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus No Anticoagulation in Patients Undergoing Long-Term Dialysis with Incident Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15(8):1146-1154. DOI: 10.2215/CJN.11650919.
48. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(4):259-68. DOI: 10.2165/11318170-000000000-00000.
49. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):91-8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.01.022.
50. Muster H, Alcorn H, Jr. Rivaroxaban in Chronic Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2016;43(4):227-8. DOI: 10.1159/000445329.
51. Del-Carpio Munoz F, Yao X, Abraham NS, et al. Dabigatran Versus Warfarin in Relation to Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(1):129-31. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.04.031.
52. Coleman CI, Kreutz R, Sood NA, et al. Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Severe Kidney Disease or Undergoing Hemodialysis. *Am J Med* 2019;132(9):1078-1083. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.013.
53. Miao B, Sood N, Bunz TJ, Coleman CI. Rivaroxaban versus apixaban in non-valvular atrial fibrillation patients with end-stage renal disease or receiving dialysis. *Eur J Haematol* 2020;104(4):328-335. DOI: 10.1111/ejh.13383.
54. Angheloiu AA, Angheloiu GO. Removal of dabigatran using sorbent hemadsorption. *Int J Cardiol* 2019;293:73-75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.06.078.
55. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost* 2015;113(4):719-27. DOI: 10.1160/TH14-06-0547.

56. Reinecke H, Jurgensmeyer S, Engelbertz C, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open* 2018;8(9):e022690. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022690.

Προδιαθεσικοί παράγοντες	Αριθμός ασθενών	Μείζονα αιμορραγία	Ελάσσονα αιμορραγία	Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	Θάνατος		
					Ισχαιμία	Αιμορραγία	Σήψη
<b>HAS-BLED</b> Μέσος όρος: 3,95							
2	5	0	1	1	0	0	0
3	27	1	10	5	2	0	3
4	22	0	13	3	2	0	3
5	15	2	8	0	1	1	2
6	3	1	3	1	0	0	0
<b>CHAD2VASC2 Score</b> Μέσος όρος: 4,042							
0	1	0	0	1	0	0	0
1	3	0	1	0	0	0	1
2	8	0	2	0	0	0	0
3	15	2	5	2	0	0	1
4	15	0	11	1	0	0	1
5	15	1	6	2	1	0	3
6	8	1	6	2	3	1	2
7	5	0	3	1	1	0	0
8	1	0	1	1	0	0	0

*Πίνακας 1. Περιστατικά αιμορραγιών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, κατά την παρακολούθηση των ασθενών, με βάση τους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε απόλυτο αριθμό (απόλυτος αριθμός ασθενών, ανά προδιαθεσικό παράγοντα χωριστά).*

Προδιαθεσικοί παράγοντες	Αριθμός Ασθενών	Μείζονα αιμορραγία	Ελάσσονα αιμορραγία	Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	Θάνατος		
					Ισχαιμία	Αιμορραγία	Σήψη
<b>Χρόνος στην AMK</b>							
≤1 έτος	20	2	9	3	3	0	3
1 – 2 έτη	8	0	3	2	0	0	1
2 – 3 έτη	12	1	10	1	0	0	0
3 – 4 έτη	10	0	4	0	0	0	3
4 – 5 έτη	6	0	2	0	0	0	0
≥ 5 έτη	16	1	7	4	2	1	1
<b>Χρόνος με ΚΜ</b>							
≤1 έτος	6	0	4	0	1	0	0
1 – 2 έτη	8	0	2	0	0	0	2
2 – 3 έτη	9	1	5	1	0	0	0
3 – 4 έτη	7	0	4	1	0	0	1
4 – 5 έτη	9	0	5	0	1	0	2
≥ 5 έτη	34	3	15	8	3	1	3
<b>Ιστορικό θρομβοεμβολικού επεισοδίου</b>							
Ναι	12	1	9	2	2	1	2
Όχι	60	3	26	8	3	0	6
<b>Ιστορικό μείζονος αιμορραγίας</b>							
Ναι	11	3	8	2	0	1	0
Όχι	61	1	27	8	5	0	8

*Πίνακας 1. Περιστατικά αιμορραγιών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, κατά την παρακολούθηση των ασθενών, με βάση τους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε απόλυτο αριθμό (απόλυτος αριθμός ασθενών, ανά προδιαθεσικό παράγοντα χωριστά).*



Προδιαθεσικοί παράγοντες	Αριθμός ασθενών	Μείζονα αιμορραγία	Ελάσσονα αιμορραγία	Θρομβοεμβολικό επεισόδιο	Θάνατος		
					Ισχαιμία	Αιμορραγία	Σήψη
<b>Αντιθρομβωτικό στην AMK</b>							
Heparin	28	2	16	3	2	0	3
Tinzaparin	23	2	10	3	1	1	4
Bemiparin	9	0	6	1	0	0	0
Enoxaparin	9	0	3	2	1	0	0
Fondaparinux	3	0	0	1	1	0	1
<b>Αντιθρομβωτικό στην KM</b>							
Ασενοκουμαρόλη	36	2	16	5	2	0	4
HXMB	25	1	15	3	2	1	2
Απιξαμπάνη 10mg	5	1	3	1	1	0	1
ASA	3	0	0	1	0	0	1
Κανένα	3	0	1	0	0	0	0
<b>Αντιαιμοπεταλιακά</b>							
ASA	14	0	7	4	2	0	2
Κλοπιδογρέλη	18	1	7	1	1	0	3
ASA+Κλοπιδογρ έλη	20	2	12	1	1	1	3
Κανένα	20	1	9	4	1	0	0
<b>Labile INR</b>							
Ναι	17	1	8	3	1	0	2
Όχι	57	3	27	7	4	1	6

***Πίνακας 1.** Περιστατικά αιμορραγιών και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, κατά την παρακολούθηση των ασθενών, με βάση τους προδιαθεσικούς παράγοντες, σε απόλυτο αριθμό (απόλυτος αριθμός ασθενών, ανά προδιαθεσικό παράγοντα χωριστά).*

<b>Δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία ασθενών</b>	
<b>Φύλο</b>	
Άρρεν	69,44% (50)
Θήλυ	30,56% (22)
<b>Ηλικία (έτη)</b>	77,528 (43 – 93)
<b>Σωματικό Βάρος (kgr)</b>	73,972 (51 – 147)
<b>Επιφάνεια σώματος (m<sup>2</sup>)</b>	1,8569 (1,53 – 2,56)

*Πίνακας 2: Δημογραφικά και σωματομετρικά στοιχεία ασθενών*

<b>Συγχορηγούμενα φάρμακα</b>	<b>Ποσοστό</b>
<b>Στατίνες</b>	76,4%
<b>Αντιαιμοπεταλιακά</b>	72,2%
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ASA)	19,4%
Κλοπιδογρέλη	25%
ASA+Κλοπιδογρέλη	27,8%
<b>Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης</b>	13,9%
<b>Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη</b>	9,7%
<b>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</b>	94,4%

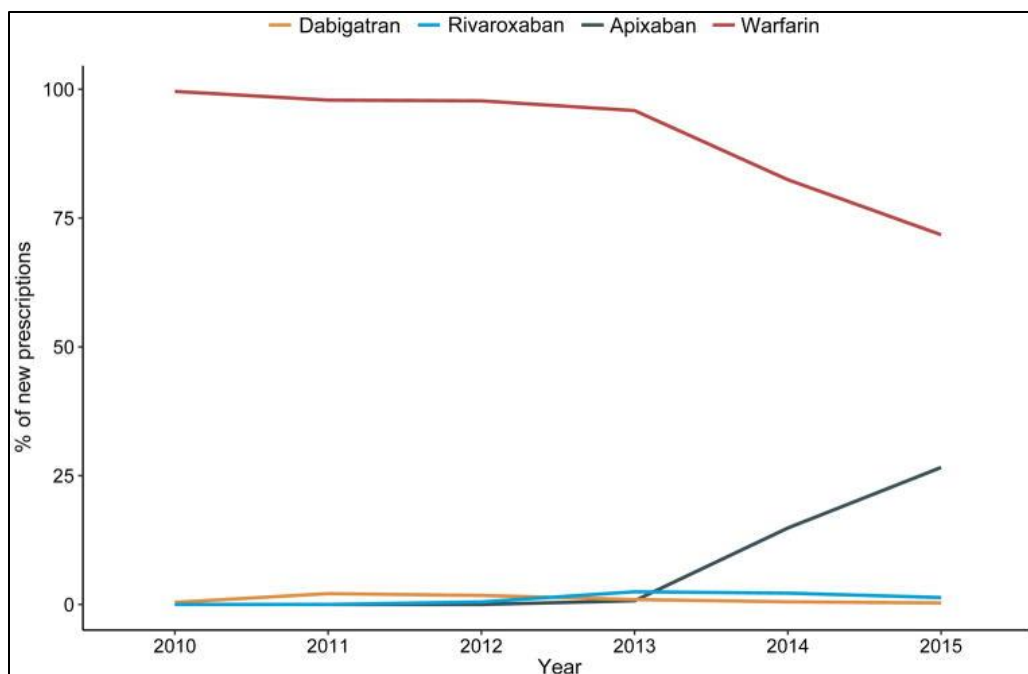
*Πίνακας 3: Συγχορηγούμενα φάρμακα στους ασθενείς, πλην των αντιπηκτικών.*

<b>Συννοσηρότητα</b>	<b>Ποσοστά εμφάνισης στους ασθενείς</b>
Αρτηριακή υπέρταση	60,3%
Σακχαρώδης διαβήτης	43,1%
Καρδιακή ανεπάρκεια	30,6%
Στεφανιαία νόσος	41,1%
Περιφερική αρτηριακή νόσος	26,4%
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση	4,2%
Κάπνισμα	27,8%
Ηπατική ανεπάρκεια	0%
Κατάχρηση αλκοόλ	5,6%
Καρκίνος	13,9%
Υπνική άπνοια	6,9%

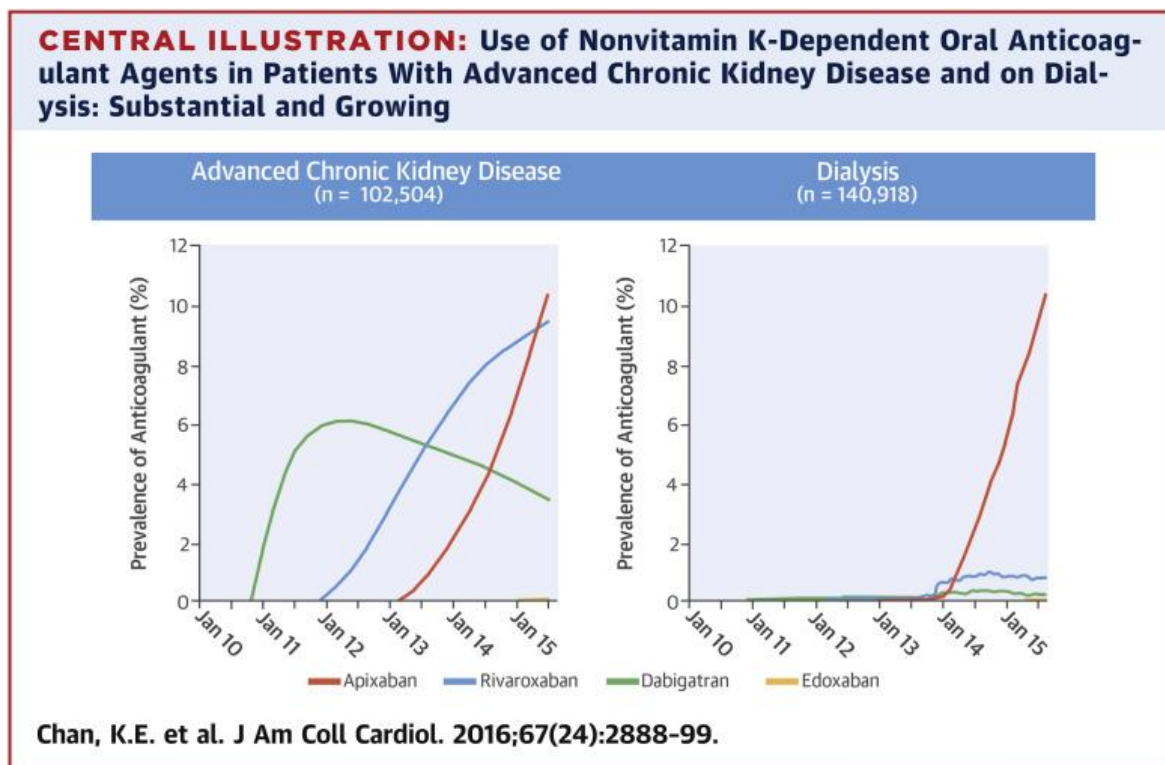
***Πίνακας 4:** Συνυπάρχοντα νοσήματα.*

Συνθήκες αιμοκάθαρσης	Μέσος όρος / Ποσοστό
Επιφάνεια σώματος (m <sup>2</sup> )	1,8569 (1,53 – 2,56)
Χρόνος από την ένταξη στην αιμοκάθαρση (months)	50,8 (1 – 364)
Κt/V	1,48 (1,2 – 1,9)
Αντιθρομβωτικό στην αιμοκάθαρση	100% των ασθενών
Ηπαρίνη	38,89% (28)
Τινζαπαρίνη	31,94% (23)
Βεμπαρίνη	12,5 % (9)
Ενοξαπαρίνη	12,5 % (9)
Fondaparinux	4,17% (3)
Δόση ηπαρίνης (IU)	3840,278 (1000 – 6000)
Αγγειακή προσπέλαση	
Αρτηριοφλεβική αναστόμωση	33,33% (24)
Αρτηριοφλεβικό μόσχευμα	11,11% (8)
Κεντρικός φλεβικός καθετήρας	55,56 % (40)
Αιμοδυναμική αστάθεια	31,94%

*Πίνακας 5: Συνθήκες κατά την αιμοκάθαρση των ασθενών.*



Σχέδιο 1: Δεδομένα από τη συνταγογράφηση των DOACs σε ασθενείς με ΧΝΝ. <sup>1,23</sup>



Σχέδιο 2: Χρήση των DOACs σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. <sup>19</sup>

FDA Approved DOAC Dosing Table for Treatment of Atrial Fibrillation based on Creatinine Clearance				
	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
CrCl > 90ml/min		20 mg daily	5mg twice daily	Not
	150 mg twice daily		2.5mg twice daily if > 2 risk factors*	Approved for CrCl > 95
50 < CrCl < 90				60mg daily
30 < CrCl < 50		15mg daily		
15 < CrCl < 30	75mg twice daily			30mg daily
CrCl < 15	Not FDA approved			
Dialysis	Not FDA approved			Not FDA Approved

\* Risk Factors:

- Age 80
- Weight 60
- Serum Creatinine 1.5 mg/dL

**Πίνακας 6:** Εγκεκριμένα DOACs από τον FDA, για τη θεραπεία της ΚΜ, ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

Author name and study date	Study design	Treatment group (number of patients)	Age mean (SD)	Sex female	CHA2DS VASc score Mean (SD)	Prior stroke or embolization	Heart failure	Hypertension	DM	Smoker
Pokorney et al. (10)	RCT	Apixaban (82)	68.75 (4.3229)	34 (41.5%)	4.0 (0.6124)	17 (20.7%)	N/A	N/A	N/A	N/A
		Warfarin (72)	67.25 (3.4611)	22 (30.6%)	4.0 (0.6124)	12 (16.7%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Siontis et al. (11)	Retrospective cohort study	Apixaban (2,351)	68.87 (11.49)	1,071	5.27 (1.77)	778 (33.1)	1,868 (79.5)	2,342 (99.6)	1,773 (75.4)	978 (41.6)
		Warfarin (23,172)	68.15 (11.93)	10,600	5.24 (1.79)	7,683 (33.2)	17,959 (77.5)	23,079 (99.6)	17,348 (74.9)	8,819 (38.1)
Chan et al. (12)	Retrospective cohort study	Rivaroxaban (244)	66.9 (12)	96	2.2 (1.0)	14.6% (36)	14.1% (34)	84.9% (207)	67.8% (165)	N/A
		Warfarin (8,064)	70.6 (11)	3,129	2.4 (1.0)	12.0% (968)	20.8% (1,677)	88.5% (7,137)	67.9% (5,475)	N/A
		Dabigatran (281)	68.4 (12)	115	2.3 (1.0)	11.2% (31)	14.6% (41)	86.9% (244)	70.4% (198)	N/A
Sarratt et al. (13)	Retrospective, cohort study	Apixaban (40)	70.9 (5.25)	20 (50.0)	4.25 (1.4361)	6 (15.0%)	19 (47.5)	33 (82.5)	22 (55.0)	N/A
		Warfarin (120)	66.5 (6.75)	42 (51.7)	4.75 (1.4216)	29 (24.2%)	60 (50.0)	97 (80.8)	59 (49.2)	N/A
De Vriese et al. (14)	RCT	Rivaroxaban (46)	79.525 (2.731)	11 (23.9%)	4.7 (1.4)	15 (32.6%)	17 (37%)	N/A	20 (43.5%)	N/A
		Warfarin (44)	79.1 (3.6894)	19 (43.13%)	4.8 (1.5)	16 (36.4%)	9 (20.5%)	N/A	20 (45.5%)	N/A

SD, Standard deviation.

**Πίνακας 7:** Χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στις μελέτες. <sup>11</sup>

	DOACS (n = 3,044)	WARFARIN (n = 31,472)	RR (95% CI)	P-value
Age mean (SD)	70.55 (4.17)	70.32 (4.6)	0.70 [-1.13, 2.53]	P = 0.45
Female Sex	1,347 (44.25%)	13,812 (43.88%)	1.04 [0.92, 1.17]	P = 0.54
CHA2 DS2 -VASc score mean (SD)	3.91 (1.35)	4.28 (1.15)	-0.07 [-0.20, 0.06]	P = 0.28
<b>Comorbid conditions (%)</b>				
Stroke/TIA				
N patients	3,044	31,472		
N events	883 (29%)	8708 (27.66%)	1.00 [0.94, 1.06]	P = 1.00
Heart failure				
N patients	2,962	31,400		
N events	1,979 (66.8%)	19,705 (62.75%)	0.96 [0.71, 1.28]	P = 0.76
Hypertension				
N patients	2,916	31,356		
N events	2,826 (96.9%)	30,313 (96.67%)	0.99 [0.93, 1.05]	P = 0.75
Diabetes mellitus				
N patients	2,962	31,400		
N events	2,177 (73.49%)	23,102 (73.57%)	1.01 [0.99, 1.03]	P = 0.43

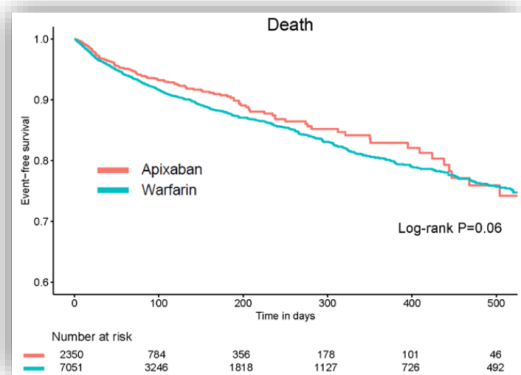
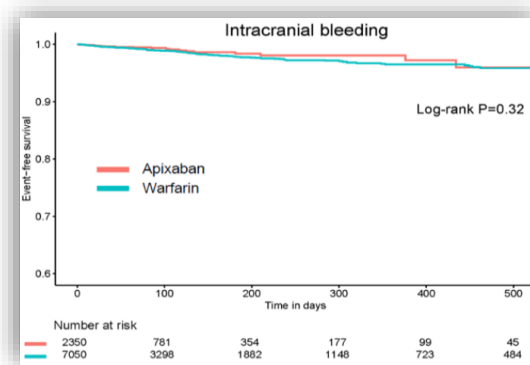
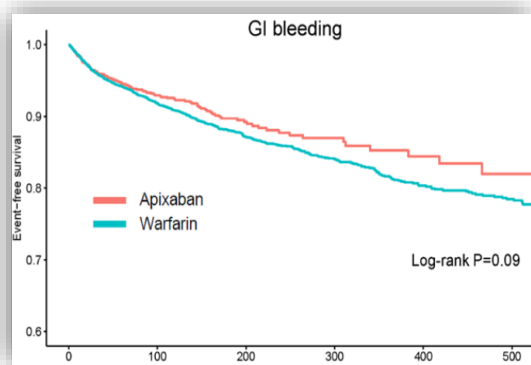
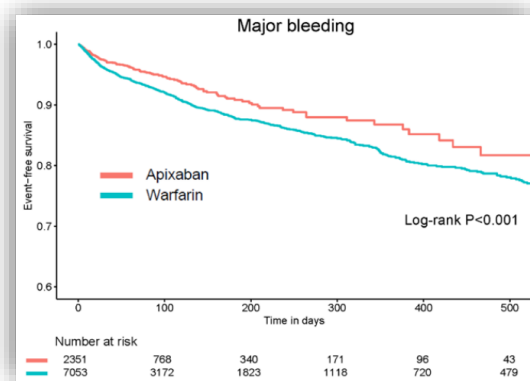
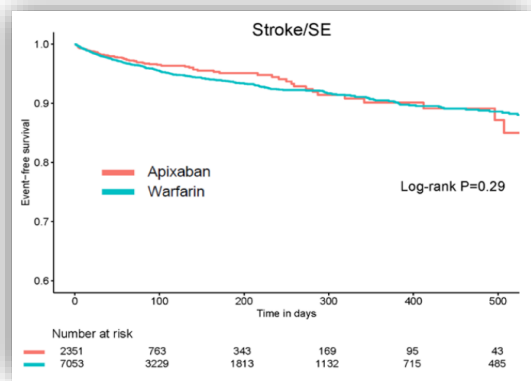
DOACS, Direct oral anticoagulants; SD, Standard deviation; TIA, transient ischemic attack; RR, risk ratio; CI, confidence interval.

**Πίνακας 8:** Δημογραφικά στοιχεία και συννοσηρότητα των ασθενών. <sup>11</sup>

	Overall (n = 34,516)	DOACS (n = 3,044)	Warfarin (n = 31,472)	RR (95% CI)	p-value
Stroke					
N patients	34,356	3,004	31,352		
N events	1,563 (4.54%)	159 (5.29%)	1,404 (4.47%)	1.27 [0.71, 2.30]	P = 0.42
Systemic Embolism					
N patients	34,356	3,004	31,352		
N events	721 (2.09%)	102 (3.39%)	619 (1.97%)	1.74 [1.08, 2.80]	P = 0.02
Ischemic stroke					
N patients	8,833	653	8,180		
N events	250 (2.8%)	22 (3.36%)	228 (2.78%)	0.91 [0.39, 2.08]	P = 0.82
Hemorrhagic stroke					
N patients	34,356	3,004	31,352		
N events	258 (0.75%)	23 (0.76%)	235 (0.74%)	0.53 [0.09, 3.25]	P = 0.49
Major bleeding					
N patients	34,516	3,044	31,472		
N events	1,167 (3.38%)	164 (5.38%)	1,002 (3.18%)	1.31 [0.90, 1.91]	P = 0.16
Minor bleeding					
N patients	8,993	693	8,300		
N events	230 (2.55%)	47 (6.78%)	183 (2.2%)	1.52 [1.07, 2.15]	P = 0.02
GI bleeding					
N patients	34,516	3,044	31,472		
N events	1,355 (3.92%)	201 (6.6%)	1,154 (3.66%)	1.26 [0.75, 2.11]	P = 0.37
Hemodialysis access site bleeding					
N patients	8,743	607	8136		
N events	2789 (31.89%)	187 (30.8%)	2602(31.9%)	1.05 [0.93, 1.19]	P = 0.45
Death					
N patients	34,352	3,004	31,352		
N events	1,607 (4.67%)	342 (11.38%)	1,607(5.12%)	1.72 [1.16, 2.55]	P < 0.006

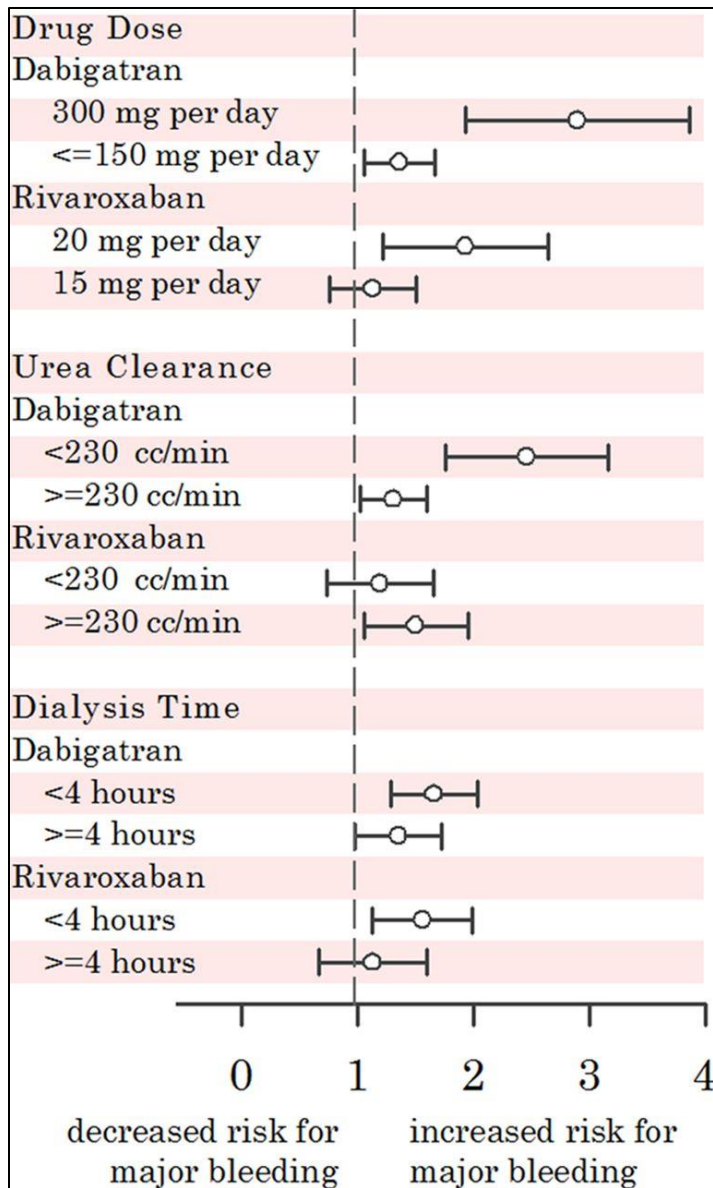
DOACS, direct oral anticoagulants; GI bleeding, gastrointestinal bleeding; SE, systemic embolism; RR, risk ratio; CI, confidence interval.

**Πίνακας 9:** Συμβάντα και επιπολασμός τους στις ομάδες των DOACS και της βαρφαρίνης. <sup>11</sup>



**Σχέδιο 3:** Καμπύλες Kaplan-Meier από τα ποσοστά θρομβοεμβολικών επεισοδίων, αιμορραγίας ή θανάτου, που προέκυψε στη μελέτη των Siontis et al., από τη χορήγηση απιζαμπάνης ή βαρφαρίνης.<sup>1</sup>





**Σχέδιο 4:** Επίδραση των συνθηκών αιμοκάθαρσης στα ποσοστά αιμορραγίας των ασθενών που έλαβαν νταμπιγκατράνη ή ριβαροξαμπάνη στη μελέτη. Όσο πιο αποδοτική η αιμοκάθαρση, τόσο μικρότερα τα ποσοστά αιμορραγίας.<sup>2</sup>